

Khouri, Joseph



UNIVERSITÉ DE PARIS

ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1919-1920

N° 1

ESSAI D'UROLOGIE PATHOLOGIQUE  
DES PAYS CHAUDS

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris

(PHARMACIE)

présentée et soutenue le ..... 1919

PAR

KHOURI JOSEPH

PHARMACIEN CHIMISTE.

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE ET DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE  
DE PARIS.

LAURÉAT DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER.

EXPERT CHIMISTE PRÈS LES TRIBUNAUX.

JURY { MM. Grimbert..... *Président.*  
» Bourquelot ..... *Professeur.*  
» Herissey ..... *Agrégé.*



# Personnel de l'Ecole Supérieure de Pharmacie

## ADMINISTRATION

MM. H. GAUTIER, *Directeur*, \*,  I.  
BOURQUELOT, *Assesseur*, \*,  I.  
G. DURSENT, *Secrétaire*,  I.

## PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, O. \*,  I. Botanique générale.  
VILLIERS, \*,  I. Chimie analytique.  
BOURQUELOT, Membre de l'Institut, \*,  I. Pharmacie galénique.  
H. GAUTIER, \*,  I. Chimie minérale.  
RADAIS, \*,  I. Cryptogamie.  
BÉHAL, C. \*,  I. Chimie organique.  
PERROT, O. \*,  I. Matière médicale.  
COUTIÈRE, \*,  I. Zoologie.  
BERTHELOT, Membre de l'Institut,  I. Physique.  
GRIMBERT, \*,  I. Chimie biologique.  
LEBEAU, \*,  I. Pharmacie chimique.  
DELEPINE, \*,  I. Hydrologie et Hygiène.  
GUERBET,  I. Toxicologie.

*Directeur honoraire*: M. GUIGNARD, O. \*,  I.

*Professeur honoraire*: M. MOUREU, O. \*,  I.

## CHARGÉS DE COURS

MM. TASSILLY, \*,  I. Minéralogie.  
MARC HONNORAT, \*,  I. Législation et Déontologie pharmac.

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                                                                                                       |                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM. VALEUR, *,  I. | MM. GUÉRIN,  I.  |
| BOUGAULT,  I.      | LUTZ,  I.        |
| SOMMELET,  I.      | GORIS, *,  I.    |
| DAMIENS.                                                                                              | LAUNOY.                                                                                             |
| TASSILLY, *,  I.   | HÉRISSEY, *,  I. |

## CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, \*,  I. Chimie générale.  
COUSIN,  I. Chimie analytique.  
SOUÈGES,  I. Micrographie.  
MOURLOT,  I. Physique.  
DEVAL. Microbiologie.  
JAVILLIER, \*,  I. Travaux généraux de 4<sup>e</sup> année.

*Chef du Laboratoire des Examens pratiques*: M. JAVILLIER, \*,  I.

*Bibliothécaire en Chef*: M. DORVEAUX,  I.

## PRÉFACE

---

L'étude et la connaissance des maladies tropicales ne sont plus comme autrefois un objet de pure curiosité scientifique pour les peuples de l'Occident; elles sont devenues aujourd'hui, et en moins d'un siècle, une nécessité inéluctable. Les relations de plus en plus importantes des pays civilisés avec ces contrées lointaines, les facilités des communications maritimes et continentales, l'intérêt toujours croissant de l'exploration et la mise en valeur des richesses qui s'y trouvent enfouies, voilà autant de facteurs qui favorisent l'exode vers ces pays tropicaux.

Mais l'étranger y rencontre en même temps qu'un climat tout différent pour lui, des mœurs nouvelles, une alimentation toute particulière, une vitalité diverse et aussi des maladies qui lui sont inconnues, maladies souvent mortelles qui paralysent son action et entravent l'œuvre civilisatrice ou économique qu'il y poursuit.

L'horrible guerre de 1914-18 qui s'est déchainée comme un formidable ouragan sur l'univers, qui a ensanglanté le monde entier, a eu aussi pour effet d'opérer un mélange inaccoutumé de populations les plus éloignées et les plus disparates. Ce contact de longue durée des représentants des races les plus variées, la vie commune sur le champ de bataille, dans la caserne, dans les dépôts, à l'hospice, etc.... n'ont pas été sans influence sur l'état sanitaire des peuples de l'Europe et de l'Amérique. Des maladies rares ou même inconnues dans ces contrées se sont propagées parmi les blancs et se sont installées dans des pays autrefois indemnes. Les militaires rapatriés pour maladie et les troupes regagnant leur foyer à la fin des

hostilités, y ont malheureusement apporté en même temps les germes morbides des maux qui infestent les pays chauds.

Ces rapprochements intensifs n'ont pas été moins funestes au point de vue épidémiologique; les convoyeurs des maladies contagieuses ont eu l'occasion de s'implanter dans des zones nouvelles jusqu'alors privées de ces êtres indésirables où ils pourraient s'acclimater si les autorités sanitaires ne s'organisent pas de sitôt pour les enrayer et les détruire en temps utile.

Si les Etats civilisés des deux Continents ont compris de bonne heure l'intérêt qu'il y a à protéger les colons, les explorateurs contre ces ennemis dangereux et empêcher l'introduction de ces maux dans les régions qui en sont indemnes, cette lutte doit redoubler d'intensité aujourd'hui, par suite des faits inattendus et exceptionnels qui ont bouleversé les échafaudages anciens, les barrières protectrices placées en face de ces contrées tropicales.

Grâce aux recherches scientifiques entreprises sous les auspices des pouvoirs publics des Etats européens et de l'Amérique, grâce aussi aux efforts privés dus à l'initiative de tant d'hommes de mérite, de toutes les nationalités, on peut estimer qu'à l'heure actuelle, les maladies les plus importantes des contrées tropicales et sub-tropicales nous sont connues quant à leur étiologie, leur pathologie et les moyens prophylactiques qu'il convient d'opposer à leur extension.

Quelle est la part de l'urologie dans ces recherches générales poursuivies depuis près d'un demi-siècle jusqu'à ce jour ? Telle est, en résumé, la tâche que nous avons essayé de synthétiser dans le présent travail. Nous avons, en effet, tenté de réunir dans un seul ouvrage les observations, les opinions des divers cliniciens et biologistes sur les importantes variations de l'urine au cours de ces affections tropicales et nous y avons ajouté le fruit de nos recherches personnelles recueillies durant plus de vingt ans de pratique en Egypte.

Par cette mise au point de la question, il est aisé de voir les nombreuses lacunes à combler, l'insuffisance notoire des données urologiques pour beaucoup de maladies tropicales. Dans des traités classiques modernes, il n'est pas rare de remarquer que le paragraphe réservé à l'urine occupe à peine quelques lignes et fait même quelquefois complètement défaut.

Est-ce à dire que le syndrome urinaire dans ces divers états morbides est de peu d'importance pour qu'il n'ait pas attiré l'attention des investigateurs ? Telle ne semble pas en être la cause réelle : dans les maladies qui ont été observées d'une façon plus systématique, l'étude de l'urine s'est montrée d'un appoint très précieux pour le diagnostic et le pronostic de ces affections.

La raison se trouve plutôt dans l'intérêt plus poignant des chercheurs à découvrir d'abord l'agent pathogène, reléguant au second plan, les autres questions dont la valeur actuelle est de moindre portée. D'autres fois aussi, l'analyse des urines a été faite d'un point de vue plutôt clinique que scientifique, par des procédés faciles à réaliser sans les outillages compliqués du laboratoire, ne demandant alors au syndrome urinaire que les éléments pathologiques les plus urgents à connaître.

Ces dernières années, des recherches plus complètes et plus précises ont vu le jour ; maintenant que la pathogénie de beaucoup de ces maladies est solidement établie il faut s'attendre à un mouvement plus accentué de ce côté et une tendance vers cette étude négligée et pourtant si intéressante au point de vue médical et thérapeutique.

C'est pour favoriser précisément ce mouvement utile que nous avons essayé de condenser dans un même opuscule tout ce que nous avons réussi à dépister dans les nombreux ouvrages qu'il nous a été donné de consulter. Nous ne nous faisons aucune illusion qu'il reste encore bien des **traités à consulter**, des **opinions** à faire connaître des controverses à signaler. On voudra bien reconnaître que nous n'avons nulle prétention d'avoir épuisé le sujet

et que ce modeste essai puisé dans une foule d'ouvrages parfois très denses et dans nos recherches poursuivies durant bien des années n'est que le premier pas vers une synthétisation plus complète et plus documentée. Nos efforts seraient largement compensés si cette mise au point de l'urologie pathologique des pays chauds pouvait provoquer de nouvelles recherches, pour le grand bien de la science et de l'humanité souffrante.

Ce travail a été divisé en deux parties essentielles : la première partie est destinée à l'étude de l'urine dans les principales maladies tropicales et sub-tropicales, pour la classification desquelles nous avons adopté dans ses grandes lignes le système suivi par Sir Patrick Manson dans la récente édition anglaise de son remarquable traité des maladies tropicales.

La deuxième partie a été consacrée à l'étude chimico-toxicologique et à l'élimination des médicaments les plus employés dans la thérapeutique de ces maladies. Bien qu'il est de pratique chez la plupart des urologistes de ne donner à cette partie de l'urologie qu'une place très secondaire, parfois même nulle, nous avons pensé qu'il était inadmissible de consacrer quelques lignes seulement à l'étude de ces principaux médicaments dont l'élimination se fait surtout par l'émonctoire rénal, élimination dont le rythme et les variations si intéressantes dirigent le clinicien dans les modes d'administration et la posologie des remèdes qu'il emploie.

On trouvera sans doute par la longueur donnée à cette partie de notre travail que nous avons dépassé les limites que nous nous étions d'ailleurs assignées nous-même dès le début. Nous y avons été entraîné par l'intérêt que présente aux biologistes et aux cliniciens le résumé des principales méthodes de recherche et de dosage dans l'urine de ces médicaments qui dominent la thérapeutique des maladies tropicales, ainsi que des modes si variés de leur élimination par les reins.

Enfin, nous donnons à la fin de l'ouvrage, l'index des

principaux traités que nous avons consultés en dehors de la bibliographie spéciale qui fait suite à chaque maladie.

Nous voulons bien espérer que ce premier essai avec toutes les lacunes qu'il présente sera de quelque utilité auprès des cliniciens et des biologistes qui s'intéressent aux maladies des pays chauds et que dans l'appréciation de cette modeste tentative on voudra bien tenir compte de toutes les difficultés que nous avons essayées pour rendre ce travail aussi complet que possible.

Notre but sera atteint si nous avons ainsi réussi à montrer ce qui reste à faire, à ajouter de nouveaux chapitres à l'étude de jour en jour plus intéressante des maladies qui infestent les contrées tropicales.

Avant de terminer cette préface, nous nous faisons un plaisir de présenter l'hommage de notre respectueuse reconnaissance à nos Maîtres Messieurs les Professeurs E. Bourquelot et L. Grimbert pour les bienveillants conseils qu'ils nous ont toujours prodigués, ainsi que nos remerciements à notre ancien collègue et ami M. H. Hérissé, professeur agrégé, dont l'amabilité ne nous a jamais fait défaut.

Juin 1919.

---

Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## PREMIÈRE PARTIE

---

# UROLOGIE PATHOLOGIQUE

---

### CHAPITRE I.

## FIÈVRES

### § 1<sup>er</sup> — Fièvres de nature bactérienne.

---

## PESTE

---

Les urines des pestiférés n'ont pas fait l'objet d'une étude méthodique sérieuse. Elles sont tantôt pâles et abondantes, le plus souvent elles sont diminuées en quantité et hautes en couleur.

Leur acidité est généralement augmentée. Le Docteur Valassopoulo d'Alexandrie a signalé à l'attention des cliniciens un syndrome urinaire qui n'est décrit nulle part, à notre connaissance. Chez plusieurs patients soignés dans son service, les urines ont présenté une réaction alcaline au moment de l'émission et avant toute médication. Cette alcalinité dure quelques jours, puis fait place à une réaction acide. Parfois aussi, acidité et alcalinité se succèdent alternativement au cours de la maladie.

Dans certaines épidémies, on observe de la dysurie et même de l'anurie aux approches de la mort.

On sait peu de choses sur l'élimination des principaux éléments solides normaux; l'urée et les chlorures diminuent, dit-on, dans la période fébrile.

L'albuminurie est fréquente, sans être très marquée; elle est quelquefois abondante et constitue alors une véritable néphrite toxémique. L'hématurie est rare, elle apparaît plus souvent dans certaines épidémies, pareilles à celle qui sévit en Egypte en 1834-65. Pendant la convalescence, l'albumine disparaît en général et les urines sont chargées en matériaux solides. Sandwith a rencontré dans les formes sévères des cylindres granuleux du rein.

L'indicanurie a été signalée par quelques auteurs. On peut décèler le Bacille de Yersin dans les urines, notamment à la dernière période de la maladie. Dans les formes septicémiques, Sandwith a trouvé chaque fois le bacille spécifique; Simond, dans un tiers des cas seulement.

Selon Durck, qui a fait une étude sérieuse des reins chez les pestiférés, chaque fois que les glomérules sont particulièrement frappés (tuméfaction, congestion interne, hémorragie.....), le passage des bacilles spécifiques dans l'urine est possible.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

DESCHAMPS E. — Peste.

Brouardel et Gilbert. — fasc.  
vi 1906.

DÜRCK. H.

— Contribution à l'étude anatomo-  
pathologique de la peste.

*Zugler's Bestv*, 6 fasc., Iena 1909.

VALASSOPOULO A. — La Peste d'Alexandrie, 1899.

---

## FIÈVRE DE MALTE

Peu a été fait relativement aux urines des malades atteints de mélitococcose. D'après les auteurs, elles présentent habituellement les caractères des urines fébriles. La réaction est légèrement acide et l'on constate vers la défervescence de forts sédiments d'urates et de phosphates terreux.

Le rein est rarement atteint; on trouve quelquefois de l'albumine, et alors en petite quantité, bien qu'on ait signalé des complications néphritiques et très rarement de l'hématurie. Sandwith a observé, dans un cas, de l'albuminurie un mois après l'attaque; l'albumine apparaissait après le repas, mais jamais avant; le patient n'en avait pas présenté d'ailleurs durant la période fébrile. L'auteur rattache cette albuminurie à la diathèse urique.

La bile peut se rencontrer aussi dans les cas graves.

Un des traits les plus importants au point de vue de l'hygiène et de la dissémination du germe pathogène est la présence constante du *micrococcus melitensis* dans les urines des malades et parfois des gens d'apparence saine (porteurs sains). Lemaire en a fait l'objet d'une étude très documentée dont nous reproduisons ici les principaux points. Le *micr. melitensis*ensemencé dans l'urine stérilisée ou non se conserve parfois jusqu'à sept semaines. Dans l'urine naturellement excrétée et infectée, la survie a été trouvée de seize jours sur 12 échantillons. L'urine des malades reste longtemps acide et les conditions favorables pour la survie du *micr. melitensis* sont l'acidité urinaire et l'absence des microbes d'impuretés, acidifiants et alcalinisants. Sur trente échantillons d'urines de fiévreux, 23 fois l'urine agglutinait nettement le *micr. melitensis*. Le microcoque apparaît parfois dans l'urine soudainement et en écoulement énorme donnant des cultures pures sur des plaques de gélose, en colonies innombrables; il disparaît

aussi brusquement qu'il a apparû. Dans d'autres cas, on constate une longue excrétion du microcoque par petites quantités; le moment où cette excrétion a le plus de chances de se produire est le début de la convalescence ou les derniers stades de la fièvre quand la dernière vague thermique s'abaisse. La plus longue période d'excrétion a été de 33 jours; la date ultime à laquelle le microcoque a paru dans les urines est le 249<sup>m</sup> jour (8 mois).

D'après Castellani et Chalmers, la présence du *micrococcus melitensis* dans l'urine est très précoce, deux jours même après l'attaque. Pour Sandwith, le microbe vit de 3 à 6 jours dans l'urine.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

- DALTON. — Ondulant Fever  
*Practitioner* Vol. I, p. 451, 1903.
- HUGUES. — Med. Fever; London, 1897.
- LEMAIRE. — Sur la fièvre dite de Malte à Alger.  
*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, t. XXII.  
N° 30, 1905.
- SERGENT E. — Etude sur la fièvre méditerranéenne.  
Recherches expérimentales en 1907.  
*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXII. N° 3, 1908.
- ZAMMIT. — Méd. Féver; Malta.  
*Arch. & Scen. Soc.*, May 1902.
-

## § 2<sup>me</sup> — Fièvre de nature parasitaire.

---

### PALUDISME

---

#### Caractères Généraux.

Le volume de l'excrétion urinaire subit des variations importantes selon qu'on considère le cas avant, pendant ou après l'accès fébrile, ou qu'il s'agisse d'une première infection, d'une reprise ou d'un état chronique ou cachectique. Au début de l'accès, pendant le stade de frisson, les urines sont assez abondantes et fréquemment émises. Cette augmentation serait due à l'élévation de la pression intérieure provenant de la contraction des vaisseaux cutanés durant la période de froid. Plus tard, au cours de la pyrexie, le volume diminue, il y a oligurie et parfois même, mais rarement, anurie dans les formes pernicieuses cholériques (Castellani). Plusieurs jours après le paroxysme fébrile, il se produit fréquemment, mais non d'une façon constante, une polyurie aigüe, avec ou sans hyperazoturie, observée avec assez de régularité par Mossé : le volume de l'urine s'élève alors à 2, 3 1/2 et même 4 litres en moyenne et peut même atteindre 6 à 8 litres en vingt-quatre heures. Elle se rapproche des polyuries que l'on observe dans la convalescence des maladies aigües, mais elle ne constitue pas à vrai dire un syndrome critique. Si elle ne se prolonge pas, son pronostic est ordinairement favorable (A. Mossé). D'après Castellani et Chalmers, durant la convalescence, la polyurie avec diminution de la

densité, laquelle dans la forme subtertiaire peut être tellement marquée qu'elle alarme le malade, est si légère dans la fièvre tierce et quarté qu'elle échappe à l'attention.

Dans les réinfections, les formes rémittentes et dans l'impaludisme chronique, l'urine est généralement diminuée et l'on constate parfois de l'anurie dans les rémittentes bilieuses graves. Par contre, au cours de la cachexie palustre, l'excrétion urinaire est augmentée d'une façon notable.

L'émission de l'urine est d'ailleurs rarement involontaire.

Les urines sont, en général, fortement colorées pendant les premiers jours; puis deviennent plus pâles, quand il s'agit d'une infection aigüe; dans les récidives, elles restent hautes en couleur durant toute la période fébrile; elles sont alors d'un jaune rougeâtre ou brunâtre et prennent des teintes plus ou moins variées dans les formes ictériques, dues à la présence des pigments biliaires vrais.

L'acidité de l'urine est le plus souvent augmentée comme dans beaucoup d'affections fébriles.

La densité suit habituellement une courbe parallèle à la réaction.

Toutes ces courbes présentent d'ailleurs des variations notables dues aux modifications urinaires consécutives à la période de la maladie considérée, de telle sorte qu'on ne peut tirer aucune conclusion sérieuse de l'examen extemporané de ces syndromes urinaires isolés. Toutefois, une diminution constante et durable de la quantité, de la densité, des matières colorantes (et de l'urée) au cours de la période fébrile, est l'indice d'une atteinte grave; quand elle persiste après la fièvre, elle traduit une détérioration profonde et la menace de rechutes prochaines.

Un point intéressant à noter dans la cachexie palustre est l'abaissement considérable de la densité: elle descend à des chiffres extrêmement bas: 1002 à 1003, ce qui réduit à quelques grammes la quantité de matières solides éliminées.

### Eléments Normaux.

*Urée.* — La quantité d'urée est augmentée, mais sans aucun rapport apparent avec la marche de la fièvre; cette augmentation commence plusieurs heures avant l'éclosion des symptômes subjectifs : elle caractérise l'arrivée prochaine de l'accès fébrile (Loi urologique de Jaccoud). Elle atteint son maximum pendant le stade de frisson pour décroître ensuite, tout en restant au-dessus du taux normal.

Le Docteur Sydney Ringer a le premier observé ce fait intéressant que lorsque par l'usage de la quinine on a réussi à empêcher le retour de l'accès fébrile, on constate, cependant, pendant un à deux jours, une augmentation périodique de l'excrétion uréique et c'est précisément aux jours où devait se produire l'accès pyrélique; il semble ainsi que la quinine a pour effet de dissocier les deux facteurs pyrexie et excrétion uréique, laissant subsister pendant quelque temps le facteur excrémentitiel alors que le premier a disparu.

D'après Mossé, l'hyperazoturie uréique accompagne souvent la polyurie consécutive à la pyrexie en suivant une marche ascendante et parallèle. Picci partage l'opinion de Mossé et admet même que l'augmentation de l'excrétion uréique, en même temps que l'hydrurie, est un phénomène presque constant.

Bottazzi et Pensuti croient que la polyurie pendant l'état fébrile est due à l'augmentation de l'excrétion uréique.

*Acide Urique.* — L'acide urique n'est pas modifié pendant l'accès fébrile; il augmente sensiblement pendant un certain temps, consécutivement à la pyrexie.

*Phosphates.* — Durant l'accès, la quantité de l'acide phosphorique éliminé est diminuée pour augmenter d'une façon notoire après l'accès. Il se produit une rétention de cet élément pendant la période d'état, suivie d'une décharge durant la défervescence (Gu, Rosensdein, Picci et Bernasconi, Mossé....)

Pour Rem. Picci, la quinine n'a pas d'influence spéciale sur l'excrétion du phosphore. Dans les infections malariques chroniques et apyrétiques il n'y a rien de particulier à signaler quant à l'élimination de l'acide phosphorique, laquelle est très variable.

*Chlorures.* — L'élimination des chlorures dans le paludisme est différemment décrite par les auteurs. Pour les uns, elle ne subit pas de modifications appréciables durant l'accès; pour d'autres, elle diminue au contraire bien que non d'une façon constante, pour se relever rapidement après l'accès et atteindre même au cours de la polyurie consécutive à l'accès des taux considérables : 30, 40 et même le chiffre colossal de 60 grammes en 24 heures, (Mossé).

D'après Castellani et Chalmers, les chlorures augmentent avec l'urée pendant l'attaque, pour diminuer à la période de rémission.

Ajello a étudié les urines d'un malade atteint de fièvre quarte depuis quinze mois; il a dosé l'urée, les chlorures et les phosphates dans trois échantillons d'urine : 1°) urine recueillie pendant 24 heures avant l'accès 2°) urine recueillie pendant les quatre heures que dura l'ascension thermique; 3°) urine recueillie pendant les quatre premières heures de la descente thermique.

Voici les résultats obtenus par litre d'urine :

|               | Urée      | Phosphates | Chlorures |
|---------------|-----------|------------|-----------|
| 1°) . . . . . | 11,56 gr. | 0,39 gr.   | 6,40 gr.  |
| 2°) . . . . . | 11,56     | 0,45       | 7,04      |
| 3°) . . . . . | 13,42     | 0,35       | 7,68      |

Il y a donc augmentation relative des phosphates pendant l'ascension, rétention relative des chlorures pendant la période prémonitoire et augmentation des chlorures et de l'urée pendant l'ascension et surtout les premières heures de l'accès.

*Sulfates.* — Les sulfates augmentent pendant l'attaque pour diminuer après l'accès tout en restant, cependant, au-dessus du taux normal.

*Bases alcalines* (K, Na). — Ces bases alcalines suivent les mêmes variations que les sulfates. Le potassium en particulier diminue pendant l'accès pour se relever d'une façon notable après l'accès (Castellani, Picci, Botazzi et Pensuti).

*Fer.* — Le fer est augmenté, mais cette augmentation ne devient réellement notoire qu'après l'accès et elle persiste alors pendant quelques jours. D'après Giemsa, le fer se trouverait dans l'urine sous forme de combinaison instable. Dans six cas de paludisme avéré avec parasite dans le sang, cet auteur a retrouvé la forme instable laquelle disparaissait de l'urine en même temps que les parasites du sang. Se fondant sur ce fait que dans le paludisme latent, il y a forcément des parasites dans le sang, le même auteur a essayé si la recherche des combinaisons ferrugineuses instables dans l'urine pouvait servir de moyen de diagnostic du paludisme latent. La vérification expérimentale n'a pas confirmé cet espoir.

#### Eléments Anormaux.

*Matières Protéiques.* — *Albumine vraie.* — Si tous les auteurs s'accordent sur ce fait que l'on peut trouver de l'albumine (sérine et globuline) dans les urines des paludéens, ils sont loin de s'entendre sur le degré de fréquence et l'importance sémiologique de l'albuminurie palustre. Ce désaccord plutôt apparent que réel, tient surtout à la différence des régions malariques observées, à la période de la maladie à laquelle ont été faites ces constatations comme aussi aux complications diverses qui viennent se surajouter à l'infection primitive. Les statistiques que nous reproduisons ici, démontrent clairement l'importance de la localité quant à la fréquence de l'albumine.

Le professeur Thayer à Baltimore l'a constatée dans 58,3 pour cent des cas de fièvre estivo-automnale et 38,6 pour cent dans les autres formes.

Voici, en outre, la statistique donnée par Wurtz et Thiroux :

|                                  | Albuminurie |
|----------------------------------|-------------|
| Cameroun .....                   | Rare        |
| Afrique Orientale allemande..... | Fréquente   |
| Afrique Centrale (Cook).....     | 72,5 0/0    |
| Ouganda .....                    | 5,- 0/0     |
| Indes (Buchanan) .....           | Rare        |
| Guyane anglaise .....            | Fréquente   |

Un médecin des Indes, cité par W. J. Buchanan, l'a constatée dans 46,4 pour cent des cas; Martin Solin, dans 25 pour cent; Solore dans 1/6 des cas; tandis que dans les hôpitaux de Bengale, la proportion ne serait que de 3 à 4 pour cent.

Enfin, pour certains auteurs, l'albuminurie palustre serait rare et même exceptionnelle (Laveran). Pour d'autres, au contraire, un fait presque constant.

Pour ce qui est de la période de l'atteinte malarique, les différences n'en sont pas moins intéressantes.

Qu'il s'agisse d'un accès aigu, pendant ou après la pyrexie, de fièvre d'infection, d'impaludisme chronique ou de cachexie palustre, les constatations de l'albumine varient d'un cas à l'autre avec fréquence relative après l'accès fébrile et au cours des réinfections.

Dans les formes compliquées, l'albuminurie prend des allures spéciales, en rapport avec la nature de l'attaque. C'est ainsi que dans le paludo-typhisme (typhomalaria), l'urine est plus ou moins albumineuse dès le début, il en est de même de la rémittente bilieuse hémoglobininurique, où l'urine contient des flots d'albumine.

La quantité d'albumine que l'on constate est généralement peu marquée, assez souvent de simples traces dans les cas non compliqués et sans gravité.

Dans les cas sévères, comateux (Creswell), l'albumine est en quantité notable accompagnée d'éléments figurés du rein. Quant à la durée, il y a à noter, d'après le professeur de Brun, une albuminurie liée au paludisme aigu, passagère, succédant aux accès et une albuminurie permanente, co-existant avec les autres signes de la cachexie dans le paludisme chronique.

Or, en dehors de toute complication, ces facteurs : apparition, quantité, durée... de l'albuminurie sont liés à l'atteinte plus ou moins précoce et plus ou moins profonde du parenchyme rénal par les toxines malariques. On est ainsi amené à se demander quelle est l'action de ces toxines sur le filtre rénal.

Sur ce point, les opinions sont contradictoires. Pour A. le Dantec, le paludisme frappe peu le rein, il ne fait que l'effleurer, la preuve en est, dit-il, dans le petit nombre de cas sérieux d'albuminurie relevés dans le cours du paludisme aigu. Dans le corps du rein de vieux paludéens, on a toujours rencontré peu de pigments mélaniques. Que l'on trouve, ajoute le même auteur, le mal de Bright greffé sur le paludisme chronique, cela est possible, mais il n'y a pas de relation de cause à effet.

Par contre, le professeur Thayer a relevé 2 pour cent de néphrite aigüe de nature malarique. D'après Manson, il se produit dans le rein des changements analogues à ceux que l'on observe dans le foie, conséquence du paludisme chronique, et qui aboutissent, après un certain temps, au mal de Bright; de là probablement, dit-il, la fréquence de ce mal de Bright dans quelques régions profondément impaludées. Il cite à l'appui le rapport du Docteur Daniels qui, sur 926 autopsies faites à l'hôpital Georgetown (Demerara), district fortement impaludé, a trouvé des lésions rénales évidentes dans 228 cas.

D'autre part, le Docteur Deshayes, dans une thèse spécialement consacrée à cette étude, conclut que la néphrite paludéenne aigüe ou chronique ou mixte apparaît surtout au cours du paludisme aigu, contrairement à ce

que l'on admet jusqu'ici; elle est très fréquente et très diverse dans ses manifestations cliniques. Les néphrites chroniques sont de beaucoup les plus fréquentes au cours du paludisme, et parmi celles-ci, la forme hydropigène est celle que l'on rencontre le plus fréquemment.

La question des néphrites paludéennes a été d'ailleurs magistralement traitée par le professeur J. Teissier dans un rapport présenté au premier Congrès égyptien de médecine; vu l'importance du sujet et les conséquences pratiques qui en découlent, nous reproduisons ici, in extenso, les conclusions du savant professeur de la Faculté de Lyon.

« 1°) Le paludisme touche fréquemment le rein mais, le plus souvent, il ne s'agit que d'une poussée fluxionnaire, superficielle, et d'ailleurs transitoire, due à l'élimination des germes pathogènes, ou à la fixation des pigments mélaniques.

« 2°) La néphrite paludéenne aiguë est légère et conséquemment peu grave, et cela quel que soit le point d'origine du parasite qui la provoque et le lieu où elle a été contractée. Elle passe exceptionnellement d'emblée à l'état chronique, contrairement à ce que l'on voit dans beaucoup de néphrites infectieuses, diphtérie, angine streptococcique, typhus, scarlatine surtout.

« 3° La néphrite paludéenne chronique est cependant fréquente. Elle résulte alors, et presque constamment, d'une série de poussées répétées d'impaludisme, ayant chacune impressionné le rein d'une façon fragmentaire.

« 4°) Mais, le plus souvent, la néphrite paludéenne chronique est une néphrite combinée : une intoxication ou une infection surajoutée sont généralement nécessaires pour en provoquer le développement. D'après nos propres observations c'est à l'alcoolisme et à la syphilis qu'il faut attribuer l'influence provocatrice prépondérante, puis à la grippe, enfin aux affections banales, à la puerpéralité etc...

« 5°) Ceci explique pourquoi la néphrite paludéenne est, avant tout, une néphrite mixte anatomiquement et cliniquement.

« a) anatomiquement : Les lésions épithéliales sont dominantes, mais à côté on trouve souvent de la sclérose intersticielle diffuse et des lésions glomérulaires variées et des altérations vasculaires; ces dernières s'accompagnent parfois d'hémorragies.

« b) cliniquement : c'est le syndrome de la néphrite artérielle, mais avec œdèmes plus marqués, une pression artérielle moins haute, une asthénie moins prononcée, des phénomènes cardio-vasculaires très variables. L'aortite, avec les accidents qui lui sont propres co-existe souvent.

« 6°) Cette notion des associations morbides dans la production de la néphrite paludéenne chronique est importante car elle les justifie et en explique la gravité. Primitivement fixé sur les cellules épithéliales, le processus pathologique compromettait seulement la fonction d'élaboration et endo-sécrétoire de la cellule rénale, mais laissait libre, partiellement tout au moins, la fonction glomérulaire, c'est-à-dire la fonction dépuratrice. Les lésions de sclérose ou de néphrite artérielle surajoutées, venant à leur tour compromettre la fonction glomérulaire dont l'intégrité seule pouvait maintenir l'équilibre fonctionnel détruit par les altérations de l'épithélisme glandulaire primitivement touché, il est aisé de comprendre que l'insuffisance totale de l'organe en sera rapidement la conséquence ».

« 7° L'évolution et le pronostic des néphrites paludéennes chroniques sont subordonnés non seulement au développement des complications vulgaires, classiques du mal de Bright, mais ils dépendent aussi des caractères de l'albumine éliminée. L'expérience nous a appris que la co-existence dans l'urine, avec la globuline et la sérine, de certaines matières albuminoïdes du groupe des albumoses, était, dans la néphrite chronique et dans la néphrite palu-

déenne, principalement, un élément de pronostic de premier ordre. Soit que cette substance surajoutée soit primitivement formée dans le sang, soit qu'elle provienne d'une sécrétion spéciale de l'épithélisme glandulaire, ou bien encore, que sous l'influence de ferments particuliers, il se produise des phénomènes de condensation ou de dédoublement de la molécule d'albumine. Quoiqu'il en soit, sa présence une fois constatée, on peut s'attendre à voir éclater des accidents de la plus haute gravité, surtout des crises gastriques avec vomissements, douleurs etc..... qu'un accès de coma ou de convulsions ultimes viendra bientôt interrompre.

« 8°) Cette matière albuminoïde donne cliniquement les réactions suivantes, faciles à réaliser en clinique :

« a) coloration violet pourpre avec quelques gouttes de liqueur cupropotassique ajoutée à l'urine préalablement coagulée par la chaleur.

« b) non coagulabilité de l'urine par la chaleur après addition d'une goutte d'acide nitrique dilué et sans que le liquide ramené à l'état neutre, par la potasse en solution au dixième, reprécipite, alors que, dans les mêmes conditions de nitrosolubilité, les albumines urinaires communes, reprécipitent en présence du même réactif. De très nombreuses observations sont venues confirmer la valeur de cette réaction (Réaction de J. et B. Teissier).

« 9°) Cette matière albuminoïde, quoiqu'encore incomplètement définie cliniquement, nous paraît très voisine des albumoses, et plus particulièrement des hétéro-albumoses. Nous espérons pouvoir bientôt la déterminer plus complètement et en fixer la toxicité. Il y a là un point de haut intérêt pratique, car nous sommes très disposé à croire que, retenue dans le sang ou reprise par la circulation au niveau du rein, elle est susceptible d'impressionner le système nerveux de la façon la plus grave et d'entraîner des altérations dysérasiques susceptibles de compromettre rapidement l'existence.

« 10°) Quoiqu'il en soit, et malgré les inconnues à déterminer, il y a utilité grande à dépister aussitôt que possible, sa présence dans l'urine et de la différencier des autres transformations de la sérine, susceptibles de donner des réactions approchantes et d'entraîner la confusion.

« 11°) Ainsi, à mesure que nous pénétrons plus avant dans l'histoire du mal de Bright, le cercle des conceptions de la pathogénie des accidents qui y confinent s'élargit progressivement; et sans rien enlever à la doctrine des auto-intoxications, qui conserve toute son importance, on entrevoit déjà pour interpréter l'urine devenue un syndrome singulièrement complexe, des conceptions nouvelles: à côté de l'empoisonnement par suppression de la fonction glomérulaire, il faut ajouter la suppression de la fonction endo-sécrétoire par lésion des épithéliums, fonction dont l'importance augmente tous les jours, et dont le rôle anti-toxique ne nous paraît pas contestable; mais il faut tenir compte aussi de la présence et du degré de toxicité des albumines éliminées, soit que ces albumines transformées viennent directement du sang, soit qu'elles prennent naissance au niveau de l'épithélium des tubuli. Et la preuve en est que la constatation dans l'urine de brightiques, et en particulier des paludéens brightiques, de ces albumoses, malgré un état de santé en apparence suffisant, annonce à bref délai les accidents de la grande urémie. »

Le Docteur Bouloumié de Bordeaux, n'attache pas à la présence de ces albumines modifiées (albumoses.....) l'importance que veut leur donner le savant professeur de Lyon dans le pronostic de la néphrite. La réaction de Teissier constatée plusieurs fois par lui pendant trente ans de pratique ne lui a pas semblé indiquer la gravité des cas positifs.

Le Docteur Furnario du Caire, confirme les observations du Professeur Teissier quant à la rareté de l'albuminurie et la néphrite aigüe chez les paludéens, pour ce qui concerne les malariques en Egypte. L'étude des fonctions

rénales par l'élimination du bleu de méthylène et de la phloridzine lui ont démontré de même la profonde altération de ces fonctions chez les paludéens et la nature essentiellement épithéliale des néphrites palustres.

En résumé, d'après le Professeur Teissier, le paludisme frappe surtout les épithéliums du rein. Tant que l'épithélium seul est touché, les lésions rénales sont bien supportées et évoluent d'une façon favorable; c'est la raison de la bénignité relative de la néphrite palustre aigüe. Toute autre est la néphrite chronique avec ses lésions surajoutées du fait des processus pathogéniques concomitants, touchant surtout la circulation artérielle et le système glomérulaire : les phénomènes graves deviennent imminents. Le déficit de la fonction endo-sécrétoire de l'épithélium n'étant pas compensé par une élimination glomérulaire suffisante, l'organisme se trouve menacé à la fois par la rétention des poisons et par la suppression de la fonction anti-toxique de la cellule rénale.

*Autres matières protéiques.* — A côté de l'albumine, (sérine et globuline) on a signalé d'autres matières albuminoïdes, notamment la nucléo-albumine (Mannaberg, Castellani et Chalmers) et les albumoses. La peptonurie surtout a été notée par bon nombre d'observateurs (Ascoli, Bottazzi et Pensuti, Wurtz et Thiroux....) et souvent en grande quantité dans les urines des malariques. La peptonurie (albumosurie) palustre, d'après Dubujadoux serait constante; elle apparaît avec la fièvre et augmente souvent du début à la fin de l'accès.

Quant à l'importance de l'élimination et à la sémiologie de ces albumines modifiées, on se rapportera à ce qui a été dit plus haut.

*Glucosurie.* — La glucosurie a été signalée depuis longtemps par quelques auteurs qui avaient même admis un diabète palustre (Burdet, Tarès...) En 1882, Verneuil fit une enquête sérieuse à ce sujet, d'où il ressort que le

diabète d'origine palustre est extrêmement rare et que la glucosurie n'est pas aussi fréquente que le croyaient Prout, Burdel, Stegen, etc... D'autre part, certains cliniciens disent n'avoir jamais rencontré le glucose dans les urines des paludéens par eux observés (Kelsh et Kiener...).

Rangé, cité par A. le Dantec, a fait la recherche systématique du sucre de diabète dans les urines malariques à la Guyane; sur 60 cas bien avérés et de premier choix, il s'est trouvé dix seulement chez lesquels il a décélé un peu de glucose imputable au paludisme.

En résumé, de l'avis de la majorité des observateurs, la glucosurie palustre est un accident rare; elle est ordinairement transitoire, le diabète vrai étant l'exception. Elle semble tenir surtout aux conditions inhérentes à l'individu et dépendre d'un état diathésique ou spécial de l'organisme passager ou permanent, (arthritisme, lactation, nutrition générale... (Mossé).

*Acétonurie.* — Comme complément à la glucosurie, nous rappellerons tout simplement qu'on a signalé l'acétonurie dans quelques cas d'infection palustre.

*Pigments.* — *Urobiline.* *Pigments biliaires modifiés.* *Pigments biliaires vrais.* — On trouve presque constamment dans les urines palustres et en quantité notable de l'urobiline et du pigment rouge brun, moins souvent et alors en faible proportion, des pigments biliaires vrais, sauf bien entendu dans les rémittentes bilieuses où l'abondance de ces derniers pigments est parfois telle qu'ils forment des dépôts au fond de l'urine. L'acide nitrique donne, avec ces urines colorées, l'anneau de Vidaillet que nous avons décrit ailleurs.

La proportion de ces colorants augmente avec les récidives et dans le paludisme chronique (cachexie) à chaque réveil de la fièvre, les urines se chargent de matières colorantes, en particulier l'urobiline et le pigment rouge-brun.

Quelques auteurs attachent à la présence des pigments

un intérêt spécial quant à la marche et à l'intensité de l'attaque, et aussi comme moyen de diagnostic du paludisme latent.

Ainsi, d'après Cunton, l'intensité de la fièvre est proportionnelle à la quantité d'uroxanthine, alors que dans la forme tierce, l'uroérythrine est toujours constante.

Plehn voit dans l'urobiline un symptôme constant et facile à reconnaître pour dépister le paludisme latent, alors que tous les autres signes ont disparu. Il préconise, en particulier, le procédé de Schlesinger qui consiste à bien mélanger volume égal d'urine non filtrée et de solution alcoolique d'acétate de zinc à 10 0/0; on ajoute au mélange quelques gouttes de liqueur iodée de Gram pour oxyder l'urobilinogène présent, et l'on filtre; le liquide filtré donne une fluorescence verte caractéristique dont l'intensité est en rapport avec la quantité de l'urobiline.

*Hémoglobine.* — L'hémoglobine et ses dérivés, la méthémoglobine en particulier, peuvent se rencontrer au cours des accès paludéens; mais elle est surtout abondante dans les bilieuses dites hémoglobinuriques avec de rares ou sans hématies. On a signalé d'ailleurs des hématuries coexistant ordinairement avec un état néphritique.

On sait de plus que chez les paludéens, l'administration de la quinine peut provoquer des vrais accès hémoglobinuriques; nous ne ferons que signaler ce phénomène en passant, (il fait partie du chapitre spécial de l'intoxication quinique).

*Pigment non hématique.* — C. L. Urriola prétend que la présence du pigment hématique noir dans les urines d'un individu est un signe certain qu'il est atteint de paludisme. D'après ce même auteur, si l'on centrifuge l'urine d'un malarique on trouve quatre types de granulations pigmentaires :

- 1°) de très fines granulations;
- 2°) de granulations plus grandes groupées;

- 3°) de grandes masses pigmentaires;
- 4°) des granulations dans les leucocytes et les cylindres hyalins.

La méthode d'Urriola n'a pas donné les résultats qu'en attendait l'auteur; de nombreux observateurs l'ont trouvée en défaut chez les malariques (Langeron...).

Le Docteur E. Legrain n'accorde aucune valeur pathognomonique au nouveau signe de Ciro Urriola; pour le premier, il n'est qu'un signe banal dépendant de la destruction globulaire dans des états pathologiques divers, n'ayant entre eux aucun lien étiologique; c'est un phénomène commun à de multiples états hémolytiques avec des degrés variables d'intensité, que l'on rencontre dans l'intoxication oxycarbonée, l'intoxication quinique, etc....

D'autre part, J. A. Sinton de Liverpool, a vérifié la présence du pigment hématique chez dix paludéens mais il le trouva aussi dans l'urine neuf fois sur dix personnes saines ou atteintes d'autres affections; d'ailleurs les nombreuses causes d'erreurs auxquelles est sujette cette recherche enlèvent à cette méthode son intérêt pratique, et mieux vaudrait, d'après Sinton, rechercher les leucocytes ou les autres formes pigmentées.

*Corps aromatiques.* — Les composés aromatiques et l'indol en particulier peuvent être augmentés dans les urines des malariques.

*Diazoréaction d'Ehrlich.* — La diazoréaction du Professeur Ehrlich a été observée dans les urines des malariques avérés par un bon nombre de cliniciens (Mannaberg, Ziemann, Mostkoff, Rozhdestveriski, Horcicka etc....) avec un degré variable de fréquence. Castellani et Chalmers donnent une proportion de 5,5 pour cent environ.

J. Horcicka a fait à ce propos des recherches suivies à l'Hôpital de la Marine de Pola; de 1900 à 1905 il a eu l'occasion d'examiner les urines de 1079 malades atteints

de malaria; dans 178 cas (16,49 pour cent), le résultat était positif. Si l'on veut tenir compte de la différence des parasites producteurs de l'infection palustre, on trouve la proportion suivante :

|                     | Nombre<br>des malades | R.<br>Positives | Pourcentage |
|---------------------|-----------------------|-----------------|-------------|
| Fièvre tierce ..... | 655                   | 49              | 7,48 0/0    |
| Fièvre quarte ..... | 89                    | 11              | 13,48 0/0   |

Voilà pourquoi la diazoréaction perd beaucoup de sa valeur dans les contrées malariques, quand il s'agit du diagnostic clinique de la dothiënenterie (fièvre typhoïde) et des récidives en particulier; elle ne peut pas non plus être considérée d'une valeur spéciale pour différencier l'infection éberthienne du paludisme.

*Toxicité.* — La toxicité urinaire est généralement augmentée chez les paludiques; dans certaines formes pernicieuses, Roque et Lemoine ont constaté une toxicité urinaire nulle; il s'agit alors, d'après ces mêmes auteurs d'altérations du foie et des reins, et le retour à la toxicité doit être considéré dans ces cas comme un indice de bonne augure.

Au cours de l'accès, les urines sont moins toxiques qu'après la pyrexie, tout en étant d'ailleurs plus toxiques qu'à l'état normal. Le maximum de toxicité est atteint immédiatement après l'accès et dure en moyenne 24 heures, du moins pour les fièvres tierces; d'ailleurs la toxicité urinaire augmente à mesure que les accès se succèdent. D'après Roque et Lemoine, dans deux cas avérés, la guérison a suivi une élimination de toxines plus considérable que celle constatée après les accès précédents.

A quoi est due cette augmentation de la toxicité urinaire ? Pour certains auteurs, les parasites du paludisme fabriquent dans le sang des produits toxiques dont une grande partie est éliminée par l'urine; la quinine semblerait agir en favorisant cette élimination. (Roque et Lemoine).

En comparant les effets toxiques produits sur les lapins par des urines normales et des urines malariques, Bottazzi et Pensuti ont constaté expérimentalement que ces effets sont identiques, qu'il s'agisse d'urines normales ou d'urines de paludéens. Pour eux il n'y a pas lieu d'invoquer une toxine spéciale; l'augmentation de certains éléments normaux (urée, a. phosphorique, sels de potassium, pigments.....) comme aussi l'apparition de quelques éléments pathologiques (albumines, peptones, etc...) suffisent pour expliquer cette exagération de la toxicité urinaire. Les urines fébriles produisent chez l'animal en expérience une intoxication plus lente, avec sommeil, diurèse, diarrhée et mydriase; les urines apyrétiques, un empoisonnement plus aigu avec secousses étoniques et étoniques, myosis, exorbitisme, expiration spasmodique. Pour les urines fébriles, la polyurie et la diarrhée seraient dues à l'augmentation de l'urée et le sommeil aux peptones; pour les urines apyrétiques les sels de potassium, l'a. phosphorique, l'urobiline exercent une action convulsivante.

### Sédiments Urinaires.

Les urines palustres sont habituellement limpides; parfois, elles laissent un dépôt plus ou moins abondant, dont la nature est variable. Il peut être constitué par de l'acide urique, des urates, des phosphates terreux, des pigments biliaires cristallisés; tantôt il est complètement formé par des cylindres hyalins, colloïdes ou granuleux, plus ou moins chargés de granulations mélaniques, dans les états néphritiques. Enfin, dans les formes hématuriques, on trouve, en assez grand nombre, les éléments figurés du sang.

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

- AJELLO. — Contribution à l'urologie de la fièvre quarte.
- ASCOLI. — Sul comportarsi della peptonuria nella malaria.  
*Congr. Med. Int.*, Milano, 1892.
- BERKELEY H. J. — A case of transient albuminuria in malarial fever.  
*Mary-Land Med. Journal*, Baltimore, 1883.
- BOTTAZZI & PENSUTI. — Sulla tossicità dell'orina degli malarici.  
*Lo sperimentale*, Firenze 1894.
- BUCHANAN J. — Albuminuria in malarian fever.
- BURDEL Ed. — Mémoire sur la glycosurie dans la fièvre paludéenne.  
*C-R Ac. Sc.* T. 49, Paris, 1859.
- CALMETTE A. — L'hémoglobinurie d'origine paludéenne.  
*Arch. Méd. Nav.*, T. 52, Paris, 1889.
- CARNOT P. — Les bilieuses paludéennes.  
*Paris Médic.*, N° 9, Mars, 1917.
- CELLI. — Atti della Società per gli studi della malaria, T.V, Roma 1904.  
*Malaria*, London, 1900.
- CRAIG Ch. F. — The malarial fever; Hemoglobinuric fevers and the blood protozoa of man. London, 1909.

- CRAIG. — The malarial fevers, London 1909.
- CRESWELL. — Malarial fevers in the isthmus of Suez.  
*1er Congr. Egypt. Med.*, Tome I, 1904.
- CUNTO (I. de) — Chimica clinica da urina como meio de diagnostico e prognostico nas variadas formas di impaludismo agudo.  
*Uniao Medic.*, Tvj, Rio de Janeiro 1886.
- DESHAYES A. — La néphrite paludéenne.  
Thèse Alger, 1912.
- DUBUJADOUX. — De la peptonurie dans la fièvre intermittente palustre.  
*Arch. Méd. Pharm. Milit.*, T. XX, Paris 1892.
- FAYARDO F. — O Impaludismo.  
Rio de Janeiro, 1904.
- GIEMSA G. — *Arch. f. sch. u. trop. Hygien.*  
LXV, N° 10, 1911, u. 305.
- GUERREIRO C. — Observacoes urologicas na molestia di Carlo Chagas.  
*Memor. Inst. Osw. Cruz.*, Rio de Janeiro, 1911.
- HEMMOND W. A. — On the alteration induced by intermittent fever in the physical and chemical qualities of the urines.  
*Physiol. Mem.*, Philadelphia, 1863.

- HETZIG T. — Ueber das Verhalten des Harns bei febris intermittens.  
*Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, Leipzig 1898.
- HORCICKA. — Ueber die diazoreaktion bei malaria und typhus abdominalis.  
*Arch. für Schiffs und Tropenhyg.*, 1905.
- JACCOUD. — Fièvres intermittentes, rapport entre l'excrétion de l'urée et l'apparition des accès.  
*Gaz. Méd.*, Paris, 1888.
- LANGERON. — Remarques sur la méthode d'Urriola.  
*Arch. Parasitolog.*, T.XV, 1912.
- LAVERAN. — Traité du paludisme, 2<sup>m</sup>e Ed. 1907.
- LEGRAIN E. — Le nouveau signe pathognomonique du paludisme de Ciro Urriola n'est qu'un signe banal dépendant de la destruction globulaire dans des états pathologiques divers n'ayant entre eux aucun lien ethnologique.  
*Afrique Méd.*, Alger, 15 Février 1911.
- LIMBECK Von. R. — Ueber das Verhalten des Harns bei febris intermittens tertiana.  
*Wien Méd. Wehnsch.*, 1894.
- MANNABERG. — Die Malaria Krankheit. Berlin 1899.  
*Nothnagel's Encyclopedia of practical Medicine* 1905.

MARCHIAFAVA &  
BIGNAMI.

La infezione malarica.  
Milano 1902.

MOSSÉ A.

— Recherches sur l'excrétion urinaire après les accès de fièvre intermittente.

»        »

Glycosurie ou polyurie dans le paludisme.  
*Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Montpellier*, 1888.

MOSTKOFF A.

De la diazoréaction dans les affections malariennes.  
*Ejened. Jour. Prakt. Med.*, St-Petersbourg 1899.

PENSUTI V.

— Sulla tossicità delle urine nei malarici.  
*Lav. Congr. Med. Inter.*, Milano 1892-93.

REM-PICCI G.

— Ricerche sperimentale sulla eliminazione del sodio e del potassio nelle urine dei malarici.  
*Lav. Congr. Med. Inter.*, Milano 1892-93.

»

La secrezione urinaria nella infezione malarica.  
*Bull. Reg. Accad. di Roma*, 1895-96.

»

Nuovo contributo allo studio della eliminazione dei fosfati.  
*Bull. Reg. Accad. di Roma*, 1896.

& BERNASCONI

— Sulla eliminazione dei fosfati per le urine nelle febbri malariche.

- ROQUE & LEMOINE. — Variations de la toxicité urinaire dans l'impaludisme.  
*Lyon Med.*, T. XV, 1890.
- ROZHDESTVENSKI M. — Diazoréaction dans la malaria.  
*Vratch.* XIX, St-Petersbourg 1898.
- SHOLKOWSKI V.F. — Albumine dans l'urine des malariques.  
*Med.Sbornik*, N° 23, Tiflis 1877.
- STEPHENS &  
CHRISTOFERS. — Practical study of malaria 1907.
- TEISSIER J. — Les néphrites paludéennes.  
*C-R Premier Congr. Egyp.Med.* Tome I, 1904.
- TERRES J. — La glycosuria en el paludismo.  
*Ann. Inst. Med.*, Mexico 1897-98.
- THAYER. — Malaria in Albutt & Rolleston.
- URRIOLA C. P. — Sur un nouveau signe pathognomonique du Paludisme.  
*Sem. Med.*, 4 janvier 1911.
- ZIEMANN — Ueber Malaria und andereblutparasiten, Iena 1898.
-

## SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

---

Décrit tour à tour sous les dénominations les plus variées : Fièvre typhoïde bilieuse de Griesinger (1868), Ictère infectieux primitif, Typhus ictéroïde de Larrey (1800), Typhus hépatique de Landouzy (1883), de Chauffard (1885), Typhus hépatique bénin de Mathieu (1886), Maladie de Weil, Typhus bilieux de Valassopoulo (1902), l'Ictère infectieux fébrile, connu de longue date, a été définitivement classé sous le nom de *Spirochétose ictéro-hémorragique*, à la suite des savantes recherches des médecins japonais Inada, Ido, Hoki, Kaneko et Ito. Ces auteurs ont, en effet, isolé du sang et des principaux organes des typhiques un spirochète, le *Sp. ictero-hemorrhagiæ*, lequel transmet la maladie au cobaye. Ces recherches ont été confirmées en France et à l'Etranger, aussi l'étiologie de l'ictère infectieux fébrile est solidement établie à l'heure actuelle.

L'urine des typhiques a été étudiée par divers cliniciens bien avant la découverte de l'agent spécifique. L'ensemble de ces investigations, bien qu'incomplètes, donne une idée assez nette des troubles urinaires que l'on observe durant la maladie. Les modifications des urines chez ces malades sont tellement marquées que le Docteur Sandwich se demandait parfois si la clef du mystère qui enveloppait alors la pathologie de cette affection, ne résidait pas dans la sécrétion rénale. C'est dire que le syndrome urinaire a toujours préoccupé d'une façon spéciale les cliniciens, préoccupation bien justifiée d'ailleurs par les résultats pratiques qu'on peut en déduire au point de vue du diagnostic et surtout du pronostic.

Durant une épidémie très sévère qui sévit à Alexandrie en 1902, nous avons eu l'occasion d'étudier au point de vue urologique, dans le service du Docteur Valassopoulos, un certain nombre de cas; les résultats, auxquels nous ferons ici de larges emprunts, ont fait l'objet d'une communication au premier Congrès égyptien de Médecine du Caire. Bien que sommaire, cette étude, vu la variété des cas analysés, (cas légers, cas graves, cas terminés par la mort), nous a permis de tirer quelques conclusions très intéressantes relativement aux troubles survenus dans les échanges nutritifs en général et le degré de déchéance hépatique en particulier.

En tous cas, l'intensité des troubles urinaires varie avec la modalité de l'affection: à peine apparents, dans les formes légères, bénignes, ils acquièrent une signification très importante dans les cas moyens et surtout les formes graves. Les dernières recherches urologiques, depuis la découverte de l'agent pathogène, ont confirmé les données antérieures et élargi le cercle de nos connaissances y relatives, à la lumière des nouvelles méthodes d'exploration du filtre rénal.

### Caractères Généraux.

Les urines des typhiques durant la période d'état sont fortement colorées, leur teinte variant du jaune orange au jaune acajou, dans certains cas elles sont olivâtres ou verdâtres et fluorescentes. Leur acidité est constante et généralement prononcée, leur odeur forte, elles moussent par l'agitation, et leur aspect ordinairement trouble s'éclaircit assez rapidement, sauf dans les formes à terminaison fatale.

Le volume des urines émises journallement subit des variations extrêmement notables durant tout le cours de la maladie, il en est de même du poids spécifique qui suit une marche opposée. Nul dans les formes graves (anurie complète), le volume oscille de quelques centicubes à 500 ou

600 c. c. dans les cas ordinaires pour s'élever à plusieurs litres par jour (2-3 litres) durant la crise urinaire qui se produit généralement du 7<sup>me</sup> au 9<sup>me</sup> jour de la maladie.

Le poids spécifique varie dans des limites très étendues selon le degré de concentration des urines; élevé au début, durant la période fébrile, il descend rapidement au moment de la débâcle ordinaire pour atteindre 1005 et même 1002; puis il se relève et se maintient quelque temps entre 1007 et 1010 avant de reprendre la moyenne normale.

### Eléments Normaux.

*Urée.* — L'urée est l'élément qui a été le mieux étudié et dont les variations quantitatives ont été suivies durant tout le cours de la maladie.

Au début de l'attaque et dans les formes sévères, la rétention de l'urée est constante; le taux de l'urée sanguine est très élevé et peut atteindre cinq à six grammes par litre. La constante uréo-secrétoire d'Ambard est alors très élevée. Si l'on parvient à obtenir un peu d'urine, on observe que la proportion d'urée qui y est contenue est très minime, dans un de nos cas relatés, on a pu recueillir en vingt-quatre heures 50 c. c. d'urine renfermant en tout 0 gr. 38 d'urée.

Dans les cas graves, la barrière rénale reste fermée, et la mort survient par urémie; cependant si, comme l'ont observé MM. Garnier et Reilly, le temps entre l'apparition de l'ictère et l'issue fatale se prolonge, l'urée peut monter de huit à neuf grammes par litre.

La rétention uréique du début cède plus rapidement dans les formes moins sévères d'ictère infectieux; la constante d'Ambard qui était tombée à la normale pendant la première période d'apyrexie s'élève de nouveau pendant la convalescence dans des proportions cependant moins considérables qu'au début et retombe progressivement à la normale (Garnier et Reilly).

Ces présentes études sur les troubles uréo-sécrétoires confirment nos premières recherches à ce sujet. Nous avons, en effet, observé, par l'examen de la courbe des variations journalières de l'urée de chaque malade, que tantôt on constate au début de l'attaque une azoturie normale ou de l'hyperazoturie notoire, tantôt, au contraire, une hypoazoturie marquée. Ces deux premiers états ont correspondu à des formes légères qui sont arrivées rapidement à la guérison; l'hypoazoturie précoce et continue a dénoté par contre des cas graves de longue durée, aboutissant généralement à une issue fatale. D'autre part, si l'on tient compte du fait que les malades n'arrivent à l'hôpital que le deuxième ou troisième jour de l'attaque, on voit que la rétention uréique du début a cédé rapidement, dans nos cas légers correspondant à une azoturie normale ou élevée, tandis que l'imperméabilité rénale est restée plus ou moins marquée dans les formes sévères, avec une élimination uréique très précaire.

La crise, une vraie débâcle urinaire, arrive du septième au neuvième jour de la maladie avec de la polyurie qui peut atteindre plusieurs litres, on note alors une élimination parfois considérable d'urée. Chez un de nos patients, nous avons trouvé 72 grammes d'urée au neuvième jour de la maladie, tandis que deux jours auparavant le même malade n'avait éliminé que 0 gr. 38 d'urée en 24 heures.

Ce déficit remarquable que l'on observe dans le taux de l'urée pendant la période d'état n'est pas dû, du moins en grande partie, à l'insuffisance uréo-génétique du foie, mais surtout à la rétention des éléments déjà formés: durant la crise urinaire, il se produit une vraie décharge qui entraîne les composés préformés et arrêtés tout simplement par l'imperméabilité du filtre rénal (Chauffard, Sandwith, etc...) C'est ce qui précisément différencie la spirochètose ictérogène de l'ictère grave, où la déchéance hépatique est plus remarquable et les lésions du foie beaucoup plus profondes.

A la suite de cette période hyperazoturique dont la durée varie avec les malades (5, 6 et même 12 jours), le

taux de l'urée diminue progressivement avant d'atteindre l'état normal, en passant souvent par un certain degré d'hyperazoturie (J. Khouri).

Pendant toute la durée de la maladie, nous avons observé un parallélisme presque constant entre les variations quotidiennes de l'urée et du volume des urines émises.

Quant aux relations de l'urée avec l'état thermique, il ressort des courbes par nous établies qu'il n'existe aucun rapport apparent entre la température du malade et le taux de l'urée éliminée.

*Ammoniaque.* — La proportion des sels ammoniacaux varie considérablement selon l'époque de la maladie. Au début de l'attaque, le taux de l'ammoniaque urinaire est parfois très élevé, nous en avons dosé jusqu'à quatre grammes chez un de nos malades; il s'agit d'une vraie ammoniurie. Plus tard, et dans les formes moins sévères, la proportion est bien moins notable et atteint le plus souvent quelques centigrammes par jour.

*Acide urique.* — L'acide urique est généralement diminué, bien que sa proportion relative à l'urée soit très élevée au début.

*Eléments minéraux.* — Le taux des chlorures, phosphates et sulfates est toujours abaissé durant la période d'état, pour augmenter d'une façon plus ou moins notoire pendant la décharge urinaire.

#### Eléments Anormaux.

*Matières protéiques.* — L'albuminurie est de règle dans la spirochétose ictérique; l'albumine apparaît de bonne heure et atteint parfois un taux considérable dans les formes graves présentant le type clinique décrit par Merklen sous le nom d'hépatonéphrite et que d'autres auteurs considèrent comme des néphrites aiguës avec ictère (Ameuille Parisot et Tixier). L'autopsie montre l'intégrité relative

du parenchyme hépatique et par contre de profondes altérations du rein.

Dans la majorité des cas, le taux de l'albumine ne dépasse guère 3 à 4 grammes par jour; il oscille ordinairement entre 1 et 2 grammes durant les premiers jours de l'atteinte. L'albumine diminue rapidement dans les cas favorables, pour ne représenter qu'une fraction de gramme et passe ensuite à l'état de traces jusque et même au delà de la convalescence (J. Khouri).

Garnier et Reilly ont rencontré des traces d'albumine plus de deux mois après le début de la maladie.

La sérine et la globuline sont les deux albumines que l'on observe habituellement; la nucléo-albumine est aussi assez fréquente, mais en proportions toujours minimales (J. Khouri). Nous n'avons jamais constaté de l'albumosurie ni de la vraie peptonurie. Les proportions relatives de la sérine et de la globuline sont très variables : la globuline semble prédominer dans la majorité des cas (J. Khouri). Leur séparation a été effectuée en saturant par le sulfate de magnésium l'urine neutre à la phtaléine du phénol.

Le réactif citro-picrique condamné par les urologistes pour le dosage de l'albumine ne peut pas servir non plus à suivre tout au moins approximativement les variations journalières de l'albuminurie; tantôt on obtient avec ce réactif un simple trouble sans dépôt appréciable, tantôt l'albumine précipite en partie et parfois en totalité. Le réactif sulfo-phéniqué de Boureau peut être utilisé pour apprécier cliniquement les variations du taux de l'albumine.

*Glucose.* — D'après nos observations, chez le plus grand nombre de malades et pendant les deux ou trois premiers jours de leur entrée à l'hôpital, les urines renfermaient trois à quatre grammes environ de sucre réducteur. Cette glucosurie passagère ne s'observe qu'au début pour ne plus reparaitre durant tout le cours de la maladie. Chez deux malades seulement nous avons pratiqué l'épreuve

de Colrat, en leur faisant ingérer 200 grammes de sirop de sucre. L'essai des urines prélevées à divers intervalles après l'ingestion a montré une faible réduction tardive 3 à 4 heures après l'administration du sirop. Même constatation après traitement préalable des urines par l'acide chlorhydrique pour effectuer l'inversion du saccharose.

**Pigments.** — *Hémoglobine.* - La présence d'un peu d'hémoglobine dissoute dans le sérum des malades ainsi que la coloration rouge de certaines urines nous ont amené à voir s'il n'y avait pas aussi de l'hémoglobinurie. Nos recherches les plus précises tant par voie chimique que par l'examen spectroscopique ne nous ont révélé en aucun cas la présence de l'hémoglobine, même dans les formes très graves terminées par la mort.

*Eléments biliaires.* — Les pigments et les acides biliaires (les pigments surtout) sont les éléments anormaux les plus constants dans ces urines; il faut en excepter les cas anictériques où les pigments font absolument défaut, mais où l'on peut cependant rencontrer les acides biliaires. Cette constatation est un précieux appoint pour le diagnostic de la spirochétose en même temps qu'elle trahit l'existence d'une réaction hépatique certaine (Garnier et Reilly).

Nous avons observé un cas de ce genre, et tout récemment, MM. Bloch et Hébert en ont rapporté deux exemples typiques.

Habituellement, ce sont les pigments biliaires que l'on rencontre le plus souvent; les acides biliaires se retrouvent moins fréquemment et toujours en faible proportion, relativement aux pigments (J. K.).

Quoiqu'il en soit, leur apparition commence quelques jours après le début de la maladie (du troisième au huitième jour après le premier malaise); leur durée est très variable et en dehors des cas graves à terminaison fatale et rapide, ils peuvent persister longtemps jusqu'à la convalescence (deux mois environ).

Le degré de cholurie est loin d'être toujours identique; tantôt les urines ne renferment que des traces de pigments, décelables seulement par les réactions les plus sensibles, tantôt et, c'est le cas le plus commun, elles en sont chargées à tel point qu'ils communiquent à ces urines une coloration vert-olivâtre.

L'examen de divers échantillons provenant de différentes mictions successives du même malade ne nous a relevé aucune intermittence dans l'élimination des éléments biliaires.

En étudiant la nature des pigments biliaires qui passent par les urines aux différentes étapes de la maladie, nous avons constaté qu'au début, et pendant un certain temps, ce sont les pigments normaux qu'on y retrouve presque exclusivement; puis, ceux-ci cèdent la place aux pigments plus diffusibles : pigments biliaires modifiés (pigment rouge brun de Tissier) et urobiline, lesquels persistent quelque temps avant de disparaître complètement.

A cette deuxième période (pigments modifiés et urobiline), les urines présentent tous les caractères des urines dites hémaphéiques. Par la réaction de Gmélín, on obtient un anneau coloré en rouge plus ou moins foncé, tandis qu'au spectroscope on constate l'obscurcissement de la partie droite du spectre; et, si l'on ajoute de l'eau distillée comme l'indique le Professeur Hayem, l'urobiline diffuse dans ce dernier liquide, et l'on peut aisément ainsi observer la bande caractéristique de l'urobiline. Quelquefois le chromogène prédomine et il faut ajouter à l'urine traitée comme précédemment quelques gouttes de solution iodo-iodurée, pour faire apparaître la bande d'absorption de l'urobiline. La défécation de l'urine au moyen de la liqueur mercurique du Professeur Deniges, conduit d'ailleurs au même résultat.

Il est intéressant de signaler les relations que l'on constate entre la température du malade et l'apparition de l'ictère. Les cliniciens ont observé qu'à ce moment la fièvre tombe, comme il ressort aussi des tracés schématiques que

nous avons faits pour les malades du Docteur Valassopoulo. Les récentes recherches de Garnier et Reilly relatives à l'action de la bile sur le spirochète spécifique permettent de concevoir les liens qui rattachent ces deux phénomènes. Ces auteurs ont, en effet, démontré expérimentalement que la bile et les sels biliaires, en particulier, agissent comme un véritable antiseptique sur le parasite. Voilà pourquoi le sang du malade perd sa virulence et n'est plus contagieux à mesure que l'ictère se développe; de même s'explique le peu d'intensité des lésions du foie dans les formes même graves. La cholémie est donc un moyen de défense de l'organisme contre l'invasion du germe infectieux et peut constituer à elle-même le seul moyen de défense. Le plus souvent, elle s'associe aux réactions humorales, révélées par les poussées fébriles plus ou moins accentuées et aboutissant à la formation des anticorps immunisants.

Enfin, il nous reste à signaler un dernier point noté dans nos observations personnelles, c'est que l'apparition des pigments biliaires modifiés et de l'urobiline survient ordinairement après la crise urinaire et coïncide avec la période hypoazoturique.

*Indol.* — L'indicanurie est fréquente chez les spirochètosiques; sa présence n'est d'ailleurs pas constante et sa quantité subit des fluctuations assez considérables d'un jour à l'autre chez le même malade.

**Sédiments** — Les éléments les plus importants que l'on rencontre dans ces urines appartiennent surtout au groupe des sédiments organisés. On trouve quelquefois et en petites quantités de l'urate sodique amorphe, du phosphate bi-calciqque et des cristaux d'oxalate de calcium.

La leucine et la tyrosine sont le plus souvent absentes; Sandwith en a rencontré dans un de ses cas sporadiques; personnellement nous ne les avons jamais constatées sous forme de dépôt. D'ailleurs, il ne faut accepter qu'avec réserves les observations positives, les auteurs qui les signalent n'ont généralement pas essayé de déterminer chimiquement la nature de ces cristaux, vu que les causes

d'erreur sont multiples : phosphate calcique, acides gras. D'autre fois on les a notées dans des cas d'ictère grave qu'on a confondus avec des formes sévères de spirochétose ictéro-hémorragique de nature bien différente.

Certaines urines fortement bilieuses nous ont montré des cristaux étoilés de bilirubine.

Mais les éléments organisés sont de beaucoup les plus fréquents et il faut mentionner en première ligne ceux qui **proviennent du rein.**

Dans les cas bénins, il est vrai, l'urine est généralement limpide et sauf quelques leucocytes altérés et quelques cellules épithéliales de la vessie et de l'urètre, elle ne présente point de dépôt pathologique.

Mais dans les formes sévères, on rencontre diverses variétés de cylindres rénaux dont le nombre est parfois considérable : cylindres granuleux, cylindres granulo-graisseux; cylindres avec globules blancs; cylindres épithéliaux; cylindres hyalins; quelquefois cylindres hémorragiques.

Les éléments figurés du sang quand ils sont présents, sont ordinairement en bien faible proportion.

Enfin, point important à signaler, on trouve dans les urines le spirochète pathogène et c'est là un moyen bien commode pour reconnaître la nature de la maladie.

### **Diagnostic de la Spirochétose par l'urine.**

1°) par inoculation de l'urine au cobaye;

2°) par la recherche directe du spirochète dans l'urine du malade.

1°) On injecte sous la peau ou dans le péritoine d'un cobaye le culot obtenu par la centrifugation de 150 à 200 c. c. d'urine suspecte. Tandis que le sang n'est contagieux qu'au début de la maladie et cesse de l'être à mesure que l'ictère se développe, l'urine transmet la jaunisse au cobaye bien plus tardivement. Aussi c'est généralement du

9me au 13me jour de l'ictère, à la fin de la période apyrétique ou à la reprise de la poussée fébrile que l'urine est contagieuse. M. Pettit a obtenu exceptionnellement une inoculation positive au 5me jour de l'ictère. MM. Garnier et Reilly ont obtenu des résultats positifs au 20me et même au 28me jour de l'ictère après la deuxième défervescence; mais, au delà du 37me jour de l'ictère le résultat s'est montré négatif.

Lorsque l'inoculation est positive, les phénomènes morbides commencent à apparaître chez l'animal au bout de 8 à 13 jours; d'après Martin et Pettit la durée de l'inoculation est très variable et peut se prolonger jusqu'à un mois.

La mort arrive généralement en 12 à 24 heures; à l'autopsie, en dehors des lésions anatomiques sur les imprégnations des reins et surtout du foie, on trouve le spirochète en abondance. Si, par éventualité, l'animal guérit, on reconnaît la spirochétose à la présence du parasite dans les urines, ou bien on injecte l'urine, comme l'ont fait MM. Costa et Troisier, à un second cobaye qui succombera à la maladie.

Actuellement le diagnostic de la spirochétose se fait par la recherche directe du parasite dans les urines; l'inoculation des culots de l'urine au cobaye sert de moyen de contrôle et doit être faite le jour même où la recherche du parasite dans l'urine s'est montrée positive.

2° — a) On mélange une gouttelette de culot obtenu par centrifugation de 10 c. c. d'urine *fraîchement* émise avec de l'encre de chine; on étale régulièrement sur une lame et l'on observe leur forme ondulée qui diffère un peu de leur apparence dans les imprégnations du foie; assez souvent, leurs extrémités sont recourbées en crochet à angle aigu (Garnier et Reilly).

b) On peut se servir du procédé au rouge congo de Fisher. On étale sur la lame une goutte du culot avec une goutte d'une solution à 2 0/0 de rouge congo; sur la prépa-

ration sèche, on fait couler quelques gouttes d'alcool chlorhydrique au 1/100<sup>me</sup>; la préparation vire au bleu, on sèche au buvard et l'on examine : les spirochètes apparaissent en blanc sur le fond bleu.

c) Par l'examen d'une goutte de culot à l'ultra microscope.

d) Par l'emploi du procédé d'imprégnation argentique de Fontana-Tribondeau, qui nous a donné d'excellents résultats et qui a été dernièrement recommandé par d'autres expérimentateurs (N. Fiessinger, Levy & Leobardy).

e) MM. P. Lévy et J. de Léobardy ont exposé une technique simple et rapide pour rechercher les spirochètes dans l'urine; leur procédé d'enrichissement consiste à ligroïner le milieu, les parasites se réunissent à la partie supérieure et peuvent être ainsi séparés plus facilement et plus abondamment.

Dans un grand tube renfermant d'avance 6 c. c. d'alcool à 95°, on verse 40-50 c. c. d'urine formolée, on agite et l'on verse à la surface du tube 2-3 mm. de ligroïne : on agite fortement et on laisse au repos. Au bout de 15-20', on recueille l'émulsion avec une pipette montée sur un tube en caoutchouc muni d'un embout de verre qu'on tient entre les dents. On étale cette émulsion sur lames flambées, à raison de trois gouttes qu'on mélange à 2-3 gouttes d'alcool absolu. On fixe à la flamme ou bien on dessèche à l'étuve. On traite par le procédé de Fontana-Tribondeau.

Quel que soit le procédé à suivre, si l'examen ne peut être fait immédiatement, il faut formoler l'urine, afin d'éviter la disparition du parasite spécifique qui devient rapidement la proie d'autres microbes de l'urine.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

AMEUILLE, PARISOT

& TIXIER., — Néphrites aigües avec ictère.  
*Soc. Méd. des Hôp.*, 1916.

BLOCH M.

& P. HEBERT. — Spirochétose anictérique.  
*Soc. Méd. des Hôp.*, 1917.

COSTA S.

& J. TROISIER. — Mort du lapin et survie du cobaye  
dans la spirochétose ictéro-hémor-  
ragique expérimentale.  
*C-R Soc. Biol.*, 6 janvier, 1917.

FIESSINGER N.

— Les Diagnostics biologiques en  
clientèle.  
Paris, 1918.

GARNIER M.

— L'ictère infectieux à recrudescence  
fébrile.  
*Presse Méd.*, 31 août, 1916.

»

— La transmission au cobaye de  
l'ictère infectieux primitif.  
*C-R Soc. Biol.*, 4 novembre, 1916.

GARNIER M.

& J. REILLY. — L'ictère infectieux à spirochètes.  
*Soc. Méd. des Hôp.*, 22 déc., 1916.

»

— La recherche du spirochète ictéri-  
gène dans l'urine de l'homme et du  
cobaye.  
*C-R Soc. Biol.*, 6 janvier, 1917.

»

— Action de la Bile sur la virulence  
du *Spirochetæ ictero-hemorrhagiæ*.  
*C-R Soc. Biol.*, 6 janvier, 1917.

GARNIER M.

& J. REILLY. — Les formes légères de la spirochétose ictérigène.

*Soc. Méd. des Hôp.*, 19 janv. 1917.

»

— La spirochétose ictérigène,

Paris, *Méd.*, N° 9, 3 mars, 1917.

»

— Influence de la cholémie sur l'évolution de la spirochétose chez l'homme.

*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 1917.

GRIESINGER.

— Maladies infectieuses, 1868.

INADA, IDO, HOKI

HANEKO & ITO. — The etiology, mode of infection and specific therapeuty of Weil's disease (spirochetosis ictero-hemorrhagica).

*The journal of Experim. Medec.*, march, 1916.

KHOURI J.

— Contribution à l'urologie du typhus bilieux d'Alexandrie.

*C-R premier Congrès égyptien de médecine*, Le Caire, 1902

LEVY P.

& LEOBARDY (J. de) — Un procédé pratique de recherche du spirochète de l'ictère hémorragique dans les urines.

*C-R. Soc. Biol.*, t. LXXXI, 9 février, 1918.

MARTIN. L

& PETTIT A. — La spirochétose ictéro-hémorragique.

*Bull. Méd.*, 28 juillet, 1918.

MARTIN L.

& PETTIT A. — Trois cas de spirochétose ictéro-hémorragique en France.

*Bull. Acad. Méd.*, Paris, oct. 1916.

»

*Bull. Soc. Biol.*, 20 janvier 1917.

PAGNIEZ TH.

CAYREL A. LEVY P.

& LEOBARDY J. (de). — Etude clinique de 45 cas de spirochétose ictérigène. Remarques sur le diagnostic de la spirochétose ictérigène par les procédés de laboratoire.

*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 1917.

VALASSOPOULO A . — Le Typhus bilieux d'Alexandrie.  
Paris, 1902.

»

— *Bull. Soc. Patholog. Exotique.*  
Paris, 1917.

## FIÈVRE RÉCURRENTÉ.

(Fièvre à Rechutes).

---

### Caractères Physiques.

Les urines sont généralement peu modifiées en quantité; toutefois, dans certains cas, elles sont rares; on constate de la disurie, et même dans les cas graves exceptionnellement de l'anurie.

D'après Manson, à la première rechute, la sécrétion urinaire est très augmentée.

Leur teinte est habituellement foncée et leur densité plutôt augmentée.

### Elements Normaux.

L'urée est généralement augmentée; on a noté des chiffres atteignant 74 grammes par litre; elle diminue quand le malade approche de l'état typhique. Les chlorures sont plutôt diminués.

### Elements Anormaux.

*Albumine.* — L'albuminurie est fréquente, mais elle est ordinairement peu importante, transitoire et ne comportant pas de significations pronostiques sérieuses; on la retrouve dans un tiers des cas environ.

D'après Motsche et Kowsky, elle serait d'autant plus fréquente que les accès ont été plus nombreux :

18 0/0 après trois accès.

8 0/0 » deux »

1 0/0 » un »

Manson admet qu'après le deuxième, troisième... accès, il se produit des complications néphritiques. Mac Auliffe et Carter sont d'une opinion tout à fait opposée; pour eux l'urine ne serait jamais albumineuse après le deuxième accès. Selon Sandwith, l'albumine apparaît lorsque le malade approche de l'état typhique.

*Pigments Biliaires.* — Dans quelques cas compliqués d'ictère, on a constaté la présence des pigments de la bile.

*Sédiments.* — L'urine contient fréquemment des cylindres hyalins et granuleux du rein, bien que, d'après Dudgeon, on ne retrouve pas, dans quelques cas, de l'albumine par les procédés ordinaires; rarement des hématies. On observe souvent des cristaux d'acide urique, mais alors généralement dans la période de traitement par les arsénicaux.

Enfin, on trouve dans l'urine le spirochète, l'agent pathogène de la maladie (Le Roy des Barres, Musels, Dudgeon, Stoddard, Patterson etc...).

Voici comment il convient d'opérer. On étend sur une lame porte-objet le culot obtenu par la centrifugation de l'urine. On sèche à 37° C., on fixe aux vapeurs de formol pendant une heure, on sèche de nouveau à 37° C. et l'on colore par la méthode de Levaditi à l'argent.

D'autres lames séchées à 37° C. peuvent être fixées à l'alcool et colorées ensuite par le Giemsa pendant 20 à 24 heures.

La méthode de coloration à la pyridine-argent a donné les meilleurs résultats.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

- DUDGEON L. — Examination of the urine in cases of relapsing fevers occurring in Macedonia.  
*Lancet*, 1st december, 1917.
- PATTERSON. — Spirochoetes occurring in the urine of cases of pyrexia of unknown origin.  
*Brit. Med. Journ.*, september, 1917.
- SANDWITH. — Typhus and relapsing fever in Egypt.  
*St. Thos. Hospital Reports*, vol. XVI.
- STODDARD. — The occurrence of spirochoete in the urine.  
*Brit. Med. Journ.*, september, 1917.
-

## TRYPANOSOMIASE HUMAINE.

---

Maladie infectieuse chronique due à la présence dans l'organisme d'un protozoaire microscopique : le *Trypanosoma gambiense*, convoyé par une mouche hématophage : la *glossina palpalis*.

### Urologie.

Pendant la période du début, les urines sont habituellement normales, l'albuminurie très rare et les fonctions rénales s'accomplissent régulièrement.

Les troubles urinaires, toujours modérés d'ailleurs, s'observent plutôt dans la période tertiaire proprement dite : maladie du sommeil. On constate alors de la polyurie, bien que les malades boivent peu ; dans la phase comateuse, le malade présente de l'incontinence d'urine (Le Dantec) ; la densité et la réaction sont généralement normales ; toutefois, il faut tenir compte de la nourriture des malades qui fait varier le taux de quelques éléments excrétés (phosphates, chlorures, etc...) ; aussi chez les indigènes, la réaction est souvent alcaline (Castellani et Chalmers).

L'urée et l'acide urique sont plutôt diminués ; par contre, les chlorures sont augmentés. On y décèle parfois des traces d'albumine, mais pas de peptone, ni de glucose.

Analyse de deux cas observés à Paris et reproduits par Wurtz et Thiroux :

|                   | 1 <sup>er</sup> cas | 2 <sup>me</sup> cas |
|-------------------|---------------------|---------------------|
| Extrait sec ..... | 34. 25              | 48.93               |
| Azote total ..... | 8, 66               | 13.14               |
| Azote urée .....  | 6, 57               | 10.—                |

|                            | 1 <sup>er</sup> cas | 2 <sup>me</sup> cas |
|----------------------------|---------------------|---------------------|
| Urée .....                 | 14,091              | 21.43               |
| Acide Urique .....         | 0, 37               | 0,67                |
| Acide Phosphorique .....   | 0, 61               | 1,44                |
| Chlorure de Sodium .....   | 10, 60              | 14,—                |
| Rapport Azoturique .....   | 75, 8               | 76, 1               |
| Rap. Urée : Extrait Total. | 40. 3               | 43. 8               |
| Alhumine .....             | Néant               | Traces              |

Mouneyrat et Wurtz ont étudié la composition de l'urine dans la maladie du sommeil à différentes périodes de l'affection, trois mois avant la mort et aux derniers moments de la vie. D'après ces auteurs, les rapports urologiques sont presque tous normaux, sauf le rapport acide urique-urée, légèrement supérieur à la normale, ce qui s'observe dans les états fébriles.

Le rapport azoturique est également normal, ce qui indique l'intégrité des fonctions du foie; ils déduisent de leurs analyses, que jusqu'aux derniers moments de la vie, les échanges nutritifs et les phénomènes de désassimilation se poursuivent normalement.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

- WURTZ & MOUNEYRAT. — *Revue de Médecine et d'Hygiène tropicale*. II, Paris, 1905.  
Note sur la composition de l'urine dans la maladie du sommeil à différentes périodes de l'affection.

## LEISHMANOSES.

---

Maladies dues au développement d'un protozoaire flagellé du genre *Leishmania* dans différents organes, produisant autant de variétés morbides connues sous les dénominations de Leishmanose tropicale (Kala-Azar); *L.* infantile; *L.* cutanée (bouton d'orient...); *L.* ulcéreuse (pain bois) etc...

### Urologie.

Dans la plupart des cas de Kala-Azar indien, on ne trouve rien d'anormal dans les urines (Castellani et Chalmers), parfois une légère albuminurie (Grall et Clarac).

Il en est de même du Kala-Azar infantile, l'urine est ordinairement normale; on y observe dans quelques cas une diminution de l'urée et quelquefois aussi un peu d'albumine.

---

### § 3<sup>me</sup> — Fièvres de nature indéterminée.

---

## TYPHUS EXANTHÉMATIQUE.

---

L'urologie du typhus exanthématique a été faite jusqu'ici d'une façon très sommaire. Wurtz et Thiroux, à qui nous empruntons ce qu'il y a d'essentiel dans ce chapitre, ont résumé tout ce que l'on sait à ce sujet.

### Caractères Généraux.

Pendant la première semaine de la maladie, la quantité d'urine diminue d'une façon notoire, il peut y avoir même une rétention complète dans les cas graves (Murchison). Parallèlement, la densité augmente, variant de 1024 à 1030 et même au delà. Tantôt cette oligurie persiste, le plus souvent, le volume augmente, au contraire, et il se produit une véritable polyurie dans la dernière étape de la maladie dans les cas sévères (Murchison); la densité s'abaisse aussi graduellement avec le cours de l'affection.

Très acides au début, les urines deviennent par la suite neutres et même alcalines.

### Eléments Normaux.

*Urée.* — L'urée est toujours augmentée au début de la maladie (Parkes et Buchanan), et son augmentation semble être proportionnée à l'intensité de la fièvre. Pendant le second septenaire, son excretion est variable. Tantôt elle reste

aussi abondante pour ne s'abaisser qu'au moment de la défervescence; en général, pourtant, elle est moindre que durant le premier septenaire; elle diminue considérablement au début de la convalescence pour ne remonter au taux normal qu'à la guérison.

*Acide urique.* — Il est ordinairement augmenté.

*Chlorures.* — Le chlorure de sodium subit une forte diminution dès le commencement de la maladie pour tomber même à zéro vers la fin du premier septenaire. Il se produit alors une rétention absolue de ce corps dans les tissus, car les régimes chlorurés ne déterminent pas le passage même de traces de sel par le rein.

*Phosphates-Sulfates.* — Les phosphates ne sont pas modifiés; les sulfates sont plutôt augmentés.

#### Eléments Anormaux.

*Albumine.* — L'albumine est fréquente : 20 fois sur 28, d'après Murchison, cité par Netter; elle peut faire défaut dans les cas légers; mais elle est le plus souvent présente durant le premier septenaire.

Lorsque la quantité d'albumine est considérable et qu'elle persiste longtemps dans les urines, vu que son apparition est tardive, le pronostic est plutôt sérieux. Elle est ordinairement précoce (J. Khouri).

*Glucose.* — La glucosurie peut être observée, mais elle est toujours peu marquée. Buchanan a constaté 9 fois sur 14 des traces de glucose dans les urines.

*Leucine-Tyrosine.* — Freirichs et Murchison ont signalé la présence de la leucine et de la tyrosine dans les urines des typhiques.

*Diazoréaction d'Ehrlich.* — Nous l'avons toujours trouvée négative, fait confirmé par le Docteur Sandwith.

*Sédiments.* — Comme sédiments, on rencontre du mu-  
cus, des cellules épithéliales de la vessie, du rein, et dans  
les cas sévères, des moules plus ou moins nombreux des  
tubes urinaires.

Pour terminer ce paragraphe, nous reproduisons, à titre  
de curiosité, un extrait des analyses faites par Barallier de  
1855 à 1861, au bagne de Toulon.

|                      | Période nerveuse. | Période de Rémission. |
|----------------------|-------------------|-----------------------|
| Eau .....            | 960,278           | 971. —                |
| Matières solides.... | 24,100            | 19,999                |
| Urée .....           | 9,608             | 3,160                 |
| Acide urique.....    | 0,730             | 0,311                 |
| Sels fixes .....     | 5,274             | 5,530                 |

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE.

---

- BARALLIER A. M. — Du Typhus épidémique au Bagne de  
Toulon en 1855 et 1856.  
Paris, 1861.
- BUCHANAN. — Typhus fever.  
*Reynold's System of Medecine.*
- HOEFFNER. — De l'urine dans quelques maladies fé-  
briles. Thèse Paris, 1872.
- MURCHISON. — On the period of incubation of ty-  
phus, relapsing fever and enteric fe-  
ver.  
*St.-Thomas Hosp. Reports*, 1871.
-

## FIÈVRE JAUNE.

---

### Caractères Physiques.

*Volume.* — La quantité de l'urine émise en 24 heures subit une grande diminution qui s'accroît parallèlement aux progrès rapides de la maladie; le volume peut tomber à quelques décilitres jusqu'à même rétention complète. L'anurie est, en général, le symptôme d'une atteinte grave; quand elle est précoce, elle dénote ordinairement une issue fatale; elle survient peu de temps avant la mort. On a cependant signalé des cas mortels où le volume total n'a pas subi, au cours de la maladie, des modifications bien appréciables; dans certaines épidémies, sa fréquence a été plus particulièrement notée.

Dès le début de la convalescence, la quantité redevient normale et même exagérée; selon Lambert, Clarac et Simond elle serait de trois litres en moyenne.

*Couleur.* — De jaune ambre, les urines prennent rapidement des teintes plus foncées, jaune orangé ou rougeâtre et brunes quand elles sont chargées de pigments biliaires. Exceptionnellement, elles sont d'un rouge sang plus ou moins foncé en cas d'hématurie.

*Réaction.* — Elles sont généralement acides, rarement alcalines.

*Aspect.* — Habituellement, elles sont limpides mais elles peuvent être troubles et jumenteuses.

*Densité.* — Leur poids spécifique est très variable; on a voulu établir, d'après la densité des urines, une base d'appréciation de la gravité de l'attaque; les chiffres ne sont nullement concluants et ne peuvent servir d'aucun indice sérieux.

### Eléments Normaux.

*Urée.* — Parmi tous les éléments solides normaux, l'urée est celui qui présente le plus d'intérêt surtout au point de vue du pronostic.

On peut dire que la quantité des urines excrétées et le taux de l'urée suivent une marche descendante et parallèle tendant vers zéro dans les cas graves.

L'urée est presque toujours abaissée dans la fièvre amarylle; exceptionnellement, comme d'ailleurs le volume des urines, dans des cas même mortels (Clarac et Simond), elle ne subit pas de modifications notables. Cunisset et d'autres auteurs ont signalé des cas où la teneur en urée a été trouvée égale à 1.50 et même 1 gramme par litre. La détermination de l'urée en même temps que la quantité de l'urine excrétée et le taux de l'albuminurie permettent au clinicien de suivre les différentes fluctuations de la maladie et porter un pronostic sérieux sur le degré d'intensité du mal et l'atteinte plus ou moins profonde qu'il a apportée aux principaux organes intérieurs. Elle remonte progressivement pendant la convalescence pour redevenir finalement normale à la guérison.

*Autres éléments normaux.* — L'acide urique subit au cours de la maladie des diminutions assez importantes mais à un moindre degré que l'urée.

Il en serait de même des chlorures, phosphates et sulfates, dont l'élimination n'a pas été étudiée d'une façon suivie.

### Eléments Anormaux.

*Albumine-Mucine.* — L'albumine est constante dans la fièvre jaune; elle apparaît généralement dès le second jour et cette précocité constitue précisément un moyen important de diagnostic différentiel; quelquefois, elle est tardive mais cela est un fait exceptionnel. Le taux de l'albumine est

très variable : de simples traces jusqu'à 12 0/0 (Cunisset) et même 33 0/0 selon Décoréïs, au point que les urines chauffées se prennent en masse compacte.

Pour certains auteurs, Lambert en particulier, la matière protéique prédominante est la *mucine* dont la présence est constante dans les urines amarylles (Ruiz, Cassabo Cabello), l'albumine proprement dite n'y serait jamais abondante même dans les cas graves.

En tous cas, l'intensité de l'albuminurie est ordinairement l'indice d'une atteinte grave. Elle constitue un signe très fâcheux si le taux est élevé dès le début de la maladie et si elle s'accompagne d'une forte diminution de l'urée et de la quantité d'urine excrétée; toutefois, dans des cas mortels on a signalé de simples traces d'albumine (Cunisset).

Il nous faut parler maintenant de l'anneau de Vidaillet, dont la nature est encore trop controversée et bien que pour certains auteurs il n'ait plus aujourd'hui qu'un intérêt purement historique.

C'est en 1869 que Vidaillet fit connaître son procédé à l'acide nitrique.

Dans un verre conique contenant environ 150 c. c. d'urine, il verse avec précaution et contre les parois du verre quelques gouttes d'acide nitrique concentré.

Dans le premier stade de la maladie, il se forme immédiatement ou après quelques secondes un anneau blanchâtre séparant le liquide en deux zones, la couche située au-dessus de l'anneau est constituée par de l'urine qui n'a pas été modifiée, la couche immédiatement au-dessous de l'anneau a pris une teinte rougeâtre tandis que la partie inférieure a pris une teinte jaune orangé ou curaçao; cet anneau disparaît par un excès d'acide et alors l'urine devient effervescente. Vidaillet appelle cet anneau : « Anneau prémonitoire », en se basant sur le fait que 10-12 heures après son apparition, on peut précipiter l'albumine au fond du verre (2me stade).

Dans le deuxième stade, l'albumine est précipitée au fond du verre.

\* Finalement, pendant la convalescence, (3<sup>me</sup> stade), l'albumine, par l'essai de Vidaillet, se présente sous la forme d'un disque blanchâtre en suspension dans le liquide : c'est l'anneau de retour de Vidaillet. Par cet essai très simple, Vidaillet prétendait pouvoir faire en même temps le diagnostic et le pronostic de la fièvre jaune; l'apparition de l'anneau blanchâtre, en suspension dans le liquide était pour lui le signe certain d'une atteinte par la fièvre amarylle; d'autre part, les fluctuations de la maladie correspondaient aux oscillations de l'albuminurie; tant que l'albumine se présentait sous la forme d'un disque en suspension dans l'urine, tout danger était écarté, la précipitation de l'albumine au fond du vase était par contre l'indice d'une affection grave.

L'anneau blanchâtre en suspension dans le liquide n'est nullement pathognomonique de la fièvre jaune; il a été obtenu dans bien d'autres maladies; nous l'avons nous même observé dans diverses affections hépatiques ainsi que dans le typhus bilieux d'Alexandrie; tandis que le fait de la précipitation de l'albumine au fond du vase n'a pas de relation directe avec la gravité du cas ainsi qu'en témoignent les constatations de beaucoup de cliniciens.

D'ailleurs, jusqu'à ces derniers temps, l'on n'est pas d'accord sur la composition de l'anneau de Vidaillet. Pour les uns, il est constitué par de l'albumine proprement dite (Wurtz & Thiroux, Turié), pour d'autres c'est de la mucine, (Lambert), enfin, selon Le Dantec, cet anneau n'est pas formé d'albumine, il ne se comporte pas comme de l'albumine : il est soluble dans l'alcool.

Le professeur Dénigès lui assigne une composition plus complexe, il serait constituée par un mélange de résines biliaires, d'acide urique etc.

L'albumine disparaît pendant la convalescence, comme aussi elle peut durer des mois ou prendre l'allure d'une néphrite infectieuse hémorragique plus ou moins étendue, pas toujours en rapport avec la gravité des symptômes de la maladie. Tous les auteurs insistent sur la production

d'une dégénérescence graisseuse de l'épithélium rénal, dans certains cas peu marqués comme aussi dans les cas d'une gravité intense.

*Glucose.* — Le glucose ou sucre des diabétiques n'a jamais été constaté.

### Bile.

*Urobiline, Pigments modifiés & biliaires proprement dits.*

Parmi les éléments biliaires ce sont les pigments vrais ou plus ou moins modifiés que l'on retrouve dans l'urine; les sels biliaires n'y ont pas été constatés pas plus que dans le sang et les vomissements des malades.

Au début de la maladie, les pigments biliaires ne se rencontrent que d'une façon exceptionnelle et n'apparaissent habituellement que vers la seconde période ultime de la maladie, leur apparition est considérée comme un signe favorable indiquant le retour du foie à sa fonction physiologique. L'ictère hémaphéique, au contraire est presque constant dans la fièvre amarylle; les urines prennent au contact de l'acide nitrique une teinte acajou et même une teinte verdâtre fugace virant rapidement au brun acajou; ces teintes sont dues à l'urobiline et au pigment rouge-brun produits par la cellule hépatique altérée.

*Sang.* — L'hématurie a été quelquefois constatée mais d'une façon très rare; on a même parlé de l'hémoglobinurie amarylle.

*Diazoréaction.* — La diazoréaction a été trouvée négative dans les cas non compliqués.

*Sédiments.* — Les urines sont généralement limpides, notamment dans les cas légers. Elles peuvent être plus ou moins troubles et laisser déposer de l'acide urique, des urates, des cellules épithéliales de la vessie, des cellules rénales contenant quelques gouttes de graisse, des cylindres hyalins, granulo-grasieux et épithéliaux particulièrement nombreux dans les cas graves.

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

CUNISSET. — Etude chimique de la fièvre jaune.  
*Arch. Méd. Nav.*, 1878.

Mosny E. — Fièvre jaune. Traité de Brouardel et Gilbert.

---

## FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

---

### Caractères Généraux

*Volume.* — Le volume est habituellement augmenté au début, avec de fréquentes mictions; on a noté quelquefois de la polyurie : 2, 3, 3 1/2 et même 4 litres en 24 heures. — Pour d'autres auteurs (Corre,...), il y a plutôt diminution de l'excrétion urinaire, en moyenne 1300 à 1500 c. c. par jour. Dans les formes sévères, l'urine devient de plus en plus rare, l'oligurie est alors progressive, parfois d'emblée, au point que quelques gouttes d'urines seulement sont émises à chaque miction; elle peut aboutir à l'anurie complète dans les cas graves. L'anurie primitive est rare, l'absence complète de sécrétion urinaire est un phénomène plutôt exceptionnel. L'anurie peut être passagère ou durer plusieurs jours (8 à 10) et aboutir à une issue fatale (Manson, Escaude de Messières).

*Couleur.* — La couleur est variable selon la période de la maladie considérée. Au début, les urines sont généralement rouge groseille, puis leur teinte se fonce progressivement avec l'hyperthermie pour devenir de couleur malaga, bitter ou infusion de café, à la période d'acmé; elles sont rarement noires d'emblée; au bout de quelques heures ou quelques jours la teinte s'atténue; pendant la phase décroissante, elle s'éclaircit graduellement : porto, matière, bière forte, cidre doux... pour redevenir normale en passant par le jaune d'or ou le jaune verdâtre.

*Aspect.* — D'abord limpides, les mictions deviennent troubles par la suite et laissent déposer par le repos un

sédiment abondant dont la nature varie avec la période de l'affection (période d'état, période cyclique). Nous reviendrons plus loin sur la composition de ces sédiments.

*Réaction.* — Les urines sont généralement acides, souvent hyperacides; parfois elles sont neutres et même alcalines, surtout à la phase de déclin; aussi l'alcalinité est-elle considérée par certains auteurs comme un signe favorable et de bonne augure.

*Densité.* — La densité est habituellement élevée durant l'accès, elle varie de 1020 à 1040; elle s'abaisse dans les cas polyuriques et pendant la convalescence, de 1010 à 1006 d'après Bérenger-Feraud.

*Toxicité.* — D'après Vincent, l'urine est hypotoxique (toxémie hépato-rénale).

*Conservation.* — Un fait constaté par Bonnafin (1867-1874) et confirmé par Firket est la longue durée de conservation des urines dans la fièvre bilieuse hémoglobino-urique malgré la chaleur ambiante. Cette résistance à la décomposition serait due d'après Firket à la surproduction des corps phénoliques qui s'éliminent par les reins.

### Eléments Normaux

On s'accorde généralement à admettre que les éléments solides normaux tant organiques que minéraux subissent une diminution plus ou moins considérable durant la période aigüe pour se relever une fois la crise terminée sans atteindre toutefois le taux normal.

Dans un cas oligurique à issue favorable, on a trouvé 2 0/00 d'urée.

Les chlorures subissent en particulier un abaissement très accentué. Pour Louvet, le sel marin est réduit au  $1/6^{me}$  du taux normal; selon Von Comenhout à 1 0/00 et d'après Georgien à 0.50 0/00. La chute est habituellement brusque et atteint son maximum du troisième au quatrième jour; il remonte péniblement et reste le plus souvent au-dessous du niveau normal.

Il se produit quelquefois à la période critique, une débâcle urinaire avec décharge d'urée et surtout d'urates ou de phosphates; l'urine prend alors l'aspect jumenteux, et l'on peut y retrouver parfois des amas d'acide urique cristallisé.

### Eléments Anormaux

*Albumine.* — L'albumine est constante; la proportion varie généralement avec la quantité d'hémoglobine dissoute dans l'urine, de 0,30 à 5, 6 et même 8 grammes par litre (Gouzien) de telle sorte que l'urine se prend alors en masse par l'ébullition. Les matières protéiques que l'on y constate en dehors de l'hémoglobine sont la sérine, la sérum-globuline et la nucléoalbumine. Habituellement l'albumine naît et disparaît avec l'hémoglobinurie; parfois, elle la précède ou la suit (Grall), et alors elle est due à une quantité d'hémoglobine très faible et difficilement décelable par les moyens ordinaires ou bien à une atteinte rénale latente ou actuelle (impaludisme etc.). Il faut se rappeler, en effet, que dans cette affection, le rein est bien plus souvent le siège de lésions persistantes et définitives que dans toute autre maladie des pays chauds. Et tandis que tous signes d'hémoglobinurie et de fièvre ont disparu, une néphrite peut se déclarer et amener la mort du patient par accidents urémiques. Mais l'albuminurie peut aussi persister et passer à l'état de néphrite chronique. Plehn, au Cameroun, a remarqué que parmi les paludéens atteints de mal de Bright, la plupart ont eu dans leurs antécédents morbides la bilieuse hémoglobinurique.

*Hémoglobine.* — L'hémoglobinurie est le syndrome le plus concluant et le plus caractéristique de cette affection fébrile; l'émission d'urine rouge constitue même assez souvent le premier phénomène de l'accès. On rencontre dans les urines l'hémoglobine le plus souvent accompagnée par ses dérivées, la méthémoglobine et l'hématine, toutes reconnaissables à leurs caractères spectroscopiques.

Leur mélange, en proportions différentes et variables avec les colorants de la bile, communique aux urines les teintes si variées du rouge groseille à la couleur noire que nous avons exposées dans le paragraphe précédent.

L'hémoglobinurie se produit tantôt avec chaque élévation de la température ou bien peut n'apparaître qu'une ou deux fois; elle peut durer une heure ou deux seulement ou au contraire, se prolonger pendant plusieurs jours et même plusieurs semaines.

Si l'on fait bouillir ces urines rouges et qu'on les laisse reposer quelque temps, il s'y développe une brillante teinte pourpre (Réaction de Plehn).

Si avant l'ébullition, on alcalinise l'urine avec une solution de potasse caustique, on obtient une coloration pourpre due à l'hémochromogène (Réaction de Stephen et Christopher).

Quelle est la cause de cette hémoglobinurie constante?

On admet généralement que dans la bilieuse hémoglobinurique il se produit une hémoglobinhémie de nature toxique qui engendre éventuellement l'hémoglobinurie; là où les opinions divergent, c'est lorsqu'il s'agit de définir la pathogénie de l'hérythrolyse. L'hypothèse la plus ancienne et celle qui compte certainement le plus grand nombre de défenseurs, souvent extrémistes, est l'intoxication quinique qu'elle se produise chez des sujets paludéens ou parapaludéens ou des personnes n'ayant jamais contracté la malaria; toutes ces variantes ont été et sont encore chaudement soutenues par des cliniciens émérites et il serait long et fastidieux de dresser une liste même rapprochée des observations relatées dont certaines sont cependant bien établies et accréditées par les cliniciens modérés. Pour d'autres, et ceci n'est pas encore confirmé, l'hémoglobinhémie relève d'une toxémie spécifique due à un microorganisme encore inconnu qui provoquerait la dissolution de l'hémoglobine globulaire dans le plasma.

En tous cas, la quinine n'aurait pas, suivant les auteurs modernes, une action hémolytique directe, mais se-

rait une cause occasionnelle au même titre que le refroidissement, le surménage, etc... et agirait mettant en jeu des antihémolysines spéciales fabriquées par les organes internes, foie, rate, rein... (Zeimann).

J. A. Barratt et W. York, à la suite d'expériences habilement conduites chez le lapin, admettent que l'hémoglobinurie n'est pas sous la dépendance d'une hémoglobinhémie. Pour ces auteurs, l'urine du patient détruit l'hémoglobine soit fixée sur les hématies, soit dissoute; lorsque la destruction de l'hémoglobine atteint 75 0/0, l'hémoglobine commence à passer dans les urines. De plus, ils ont observé que dans l'hémoglobinurie consécutive à l'hémoglobinhémie expérimentale (injection intraveineuse chez le lapin d'une solution isotonique d'hémoglobine tirée du lapin lui-même), on assiste à l'oblitération des tubes rénaux par les masses granuleuses dérivées de l'hémoglobine pouvant aboutir à l'anurie, faits observés dans les formes graves de bilieuse hémoglobinurique.

P. Carnot, dans une récente étude clinique, essaye de démontrer l'origine paludéenne de la bilieuse hémoglobinurique.

*Glucose.* — La présence du glucose dans la bilieuse hémoglobinurique est un fait plutôt exceptionnel; Gouzien a trouvé du glucose dans les urines de deux malades gravement atteints; l'un des sujets était alcoolique avec cirrhose du foie.

*Pigments biliaires.* — On rencontre ordinairement les pigments biliaires vrais dans les urines hémoglobinuriques (Canellis, Le Dantec, Kelsch, Kiener...), bien que leur présence ait été totalement niée par quelques auteurs. Ils accompagnent souvent l'hémoglobine et ses dérivées, mais la cholurie peut être précocce et devancer l'hémoglobinurie.

Leur proportion est plus ou moins considérable et leur passage est habituellement éphémère. A côté des pigments biliaires vrais, on rencontre souvent des pigments dérivés à des taux variables qu'un artifice de technique permet de reconnaître (pigment rouge brun,...).

*Acides biliaires.* — Les sels biliaires n'ont pas été mentionnés par les auteurs les plus récents; dans un travail déjà ancien, Béranger-Féraud et Trouette signalent la présence des acides biliaires en même temps que les pigments de la bile (bilirubine, bilifuc sine).

*Urobiline.* — On peut dire que l'urobilinurie est presque constante dans la bilieuse hémoglobinurique, au moins à l'état de traces. Nous ne nous arrêtons pas à la signification sémiologique de l'urobilinurie; on sait combien les opinions s'accordent peu sur ce chapitre. Pour Grall et Clarac, s'il y a cholémie et urobilinurie, c'est un bon signe dénotant l'intégralité du parenchyme rénal; si, au contraire, il y a urobilinhémie sans urobilinurie, le pronostic est plus mauvais; il existe des lésions rénales avancées.

Pour la recherche de l'urobiline, Castellani et Chalmers conseillent, en particulier, d'acidifier l'urine par l'acide acétique, puis extraire par l'alcool amylique; la liqueur présente au spectroscope une large bande dans le rouge F.

*Sédiments.* — Les urines sont très sédimenteuses, notamment alors qu'elles sont fortement teintées en rouge plus ou moins noirâtre; si on les laisse quelque temps au repos, elles se séparent en deux couches bien distinctes, la couche inférieure, de couleur gris cendré ou brun plus ou moins verdâtre, occupe près de la moitié ou le tiers de la masse totale.

L'examen microscopique du dépôt permet d'y décèler :

- 1° des globules rouges plus ou moins déformés et décolorés, généralement en petit nombre (quelquefois totalement absents);
- 2° d'abondantes granulations brunes dérivant de l'hémoglobine;
- 3° des débris organiques provenant de la destruction des éléments figurés organiques (hématies, etc.);

- 4° des cellules épithéliales de Heidenhain, des canalicules urinifères, des cellules pavimenteuses de la vessie et de l'urètre; des cylindres divers : épithéliaux, hyalins, fibrineux, hémoglobiniques, granulo-grasieux... dans les cas néphritiques;
- 5° quelquefois des cristaux d'hématoïdine;
- 6° des globules blancs du pus en proportions variables, selon qu'il y a ou non suppuration rénale;
- 7° des granulations d'urates alcalins, des cristaux d'oxalate de calcium (Louvet), des phosphates terreux à l'état amorphe, notamment dans les urines jumentesuses.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

BERENGER-FÉRAUD

& TROUETTE. — Fièvre Hémoglobinurique. — Note sur la composition de l'urine de la fièvre bilieuse dite hématurique. *Gazette des Hôpitaux*, N° 145, Paris, 1872.

CARDAMATIS J. P. — Considérations générales sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique; *Bull. Soc. Méd.*, Gand, Octobre, 1910.

CARNOT P. — *Paris Médical*, 3 mars, 1917.

FIRKET CH. — Etiologie et prophylaxie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. *C.-R. xiiij Cong. Intern. Méd.*, Paris, 1900.

- KANELIS S. — Contribution à l'étiologie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.  
*Rev. de Méd.*, N° 10, octobre, 1906.
- KANELIS S. — Beitrag zur Urologie des Mit Hämoglobinurie ein her gehenden gallenfiebers.  
*Deutsch Med. Wohnschr*, N° 22. — Leipzig, 1906.
- KETCHEN A. D. — Notes on a case of quinine hæmoglobinuria on blackwater fever.  
*Br. Med. Journ.*, London, 10 november, 1906.
- KOCH R. — Ueber Schwarzwasser fieber.*Zeitschr f. Hyg. und Infect. Krankh*, 1899.
- PELLARIN A. — De la fièvre bilieuse hématurique observée à la Guadeloupe.  
*Arch. Méd. Nav.* T. 25, Paris, 1876.
- PLEHN F. — Zur actiologie der schwarzwasser fiebers. *Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.* III, N° 6, 1899.
- RUGE R. — Ein beitrage actiologie des Schwarzwasser fiebers.  
*Deutsch. Med. Wehnsch*, n° 28, Leipzig, 1902.
- VEDY L. — La fièvre bilieuse hémoglobinurique dans le bassin du Congo. Bruxelles, 1907.
-

# DENGUE

---

## Définition

Maladie aigüe, infectieuse et épidémique à évolution cyclique, due probablement à un agent invisible et filtrant (?), caractérisée par des douleurs articulaires et musculaires violentes et des éruptions polymorphes (Grall et Clarac).

## Caractères Physiques

Les urines sont généralement copieuses, faiblement colorées, quelquefois foncées; de réaction acide au début, elles deviennent neutres pendant la desquamation (Cotholendy); elles sont habituellement limpides, rarement sédimentaires, et alors au déclin de la maladie où les urines sont chargées de phosphates; la densité est normale.

Ces caractères différencient la dengue, au point de vue urologique, des autres affections fébriles dans lesquelles on constate, en général, une diminution de la quantité excrétée avec une forte coloration concomitante; ici, par contre, les urines rappellent celles de l'hystérie, elles sont abondantes et pâles et d'autant plus que l'ébranlement nerveux est plus accusé (Charles et Martialis).

## Eléments Normaux

Peu de travaux ont été faits au sujet des modifications que subissent les différents éléments solides de l'urine. On a noté que la quantité de l'urée et de l'acide urique n'est habituellement pas augmentée, tandis que les phosphates augmentent relativement à l'extrait pendant la maladie (Martialis).

Poggio a résumé dans le tableau qui va suivre les chiffres que lui a fournis l'analyse des urines des malades atteints de la dengue.

|                     | Pendant la fièvre | Pendant l'éruption |
|---------------------|-------------------|--------------------|
| Urée .....          | 29. 2 p. 0/00     | 29.25 p. 0/00      |
| Acide Urique .....  | 1.04              | 1.—                |
| Extrait total ..... | 120.74            | 60.45              |
| Eau .....           | 849.20            | 909.30             |

### Eléments Anormaux

*Albumine.* — L'albuminurie est rare et quand elle existe, elle est toujours en petite quantité, ordinairement de simples traces. Il ne se produit jamais de néphrite vraie, à moins de lésions rénales précédentes.

*Pigments.* — Nous avons constaté de l'urobiline en général, mais pas de pigments biliaires vrais (J. K.)

*Diazoréaction d'Ehrich.* — Pour certains auteurs, la diazoréaction est négative; d'après Guiteras, elle est positive dans les cas sévères. Nous l'avons retrouvée dans plusieurs cas d'intensité différente.

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

ASHBURN P.M.

& CRAIG CH. — Experimental investigations regarding the Etiology of Dengue Fever with a general considération of the disease. *Philippine Journ. of Sc. Med. Sc.*, t. II, May, 1907.

COTHOLENDY. — Relation de l'épidémie de Dengue qui a régné à St.-Denis (Réunion).  
*Arch. Méd. Nav.*, Paris, 1873.

MORICE A. — De la dengue, fièvre éruptive des pays chauds. Thèse Paris. 1875.

**FIÈVRE A TACHES**  
**DES MONTAGNES ROCHEUSES**  
(Spotted Fever)

---

D'après Le Dantec, Castellani et Chalmers, l'urine présente les caractères habituels du type fébrile et contient souvent des traces d'albumine; celle-ci peut atteindre quelquefois des proportions considérables avec cylindres granuleux. Plus rarement l'urine est très réduite et même supprimée.

---

**MALADIE DITE TSUTSUGAMUSHI**  
(Fièvre des Rivières Japonaises)

---

L'urine est diminuée en quantité, fortement colorée. Elle contient parfois de l'albumine et donne souvent une diazoréaction positive.

---

**FIÈVRE A VOMISSEMENTS NOIRS**

---

Les urines restent claires et limpides; elles ne contiennent pas, en général, de l'albumine.

---

## FIÈVRES CLIMATIQUES

---

*Définition.* — Appelées aussi climatisme par Grall, ces fièvres présentent des formes très variées dont la nature est encore inconnue.

*Urologie.* — (F. Climatisme des Antilles). Dans la première période, les urines sont rares, fortement colorées, ne contenant pas de pigments biliaires vrais, mais elles donnent l'anneau de Vidaillet; dans les formes graves, il y a une légère albuminurie passagère.

Dans la seconde période, les urines sont abondantes, peu colorées et non albumineuses; l'urée, élevée les premiers jours (25 à 30 grammes), s'abaisse jusqu'à tomber à 8 et même à 5 grammes et ne devient normale qu'à la convalescence.

---

## INSOLATION

### (Siriase)

---

Les urines dans la siriase sont diminuées et parfois même supprimées. D'après Longmore, le prodrome de l'insolation est l'irritabilité vésicale avec fréquence de miction, laquelle n'est pas d'ailleurs constante. Dans les cas mortels et surtout aux approches de l'issue fatale, il y a de l'incontinence d'urine avec pertes séminales.

Les matériaux solides subissent eux aussi une diminution marquée, notamment l'urée et les chlorures; les pigments sont augmentés (Lawson).

L'albuminurie est fréquente avec ou sans cylindrurie. On observe parfois de l'hématurie et des dépôts assez considérables (Manson).

---

## CHAPITRE II

# MALADIES ABDOMINALES ET VISCÉRALES

### § 1<sup>er</sup> — De nature bactérienne

---

## CHOLÉRA

---

### Caractères Physiques

*Volume.* — La suppression de l'urine est un des symptômes les plus caractéristiques et les plus constants durant la période algide. Dès le début de l'atteinte, la sécrétion diminue et bientôt elle est complètement tarie. Il ne s'agit pas seulement d'oligurie, mais de véritable anurie, au point que le cathétérisme de la vessie en retire à peine quelques gouttes d'une urine très épaisse et fortement chargée.

Toutefois, on a observé des cas mortels où la sécrétion urinaire n'a jamais cessé complètement durant toute la période algide; chez d'autres sujets restés dans l'anurie, l'urination s'est rétablie quelques instants avant la mort (urination préagonique), avec émission d'une urine plus ou moins abondante. Mais ces cas sont exceptionnels, et le plus souvent la mort survient sans que le cours de l'urine soit rétabli.

La réapparition de l'urine est l'indice de l'amélioration du cholérique et son entrée dans la période de réaction ou de convalescence. Les premières urines sont peu abondantes, troubles; puis, le volume s'accroît progressivement de façon à atteindre parfois jusqu'à huit litres en vingt-quatre heures. Cette crise polyurique survient en général

au 3<sup>me</sup> jour à partir du début des accidents morbides, rarement au 4<sup>me</sup> jour; on l'a observée exceptionnellement vers le 7<sup>me</sup> et même le 8<sup>me</sup> jour de l'atteinte cholérique.

Sa durée est plus ou moins longue; elle peut cesser au bout de vingt-quatre heures comme aussi se prolonger pendant plusieurs jours et même un mois.

Habituellement, elle ne dépasse guère quinze jours en moyenne; puis la polyurie décroît progressivement jusqu'à ce que le volume de la sécrétion urinaire atteigne les limites ordinaires. Cette débâcle urinaire est une réaction nécessaire et favorable à l'organisme, lui permettant de se débarrasser des produits toxiques accumulés durant la période algide. L'intensité de cette décharge permet d'apprécier le degré de défense de l'organisme et mesure en quelque sorte l'intégrité plus ou moins atteinte du filtre rénal.

*Couleur.* — La couleur des urines est habituellement pâle, mais elle varie naturellement avec leur degré de concentration. En dehors de ces teintes ordinaires, Gubler constate que les urines des cholériques, pendant la période algide, prennent une couleur bleue par addition d'acide nitrique impur; pour cet auteur, cette coloration serait due aux pigments biliaires éliminés par les urines.

*Densité.* — Très variable au début de l'atteinte alors que la sécrétion urinaire a subi une forte diminution, de même lors de la réapparition des urines, la densité est élevée; elle diminue notablement durant la crise polyurique en prenant des degrés variables avec l'intensité de l'hydrurie et le taux des principes solides éliminés; elle oscille généralement entre 1010 et 1015.

### Eléments solides Normaux

Les premières urines éliminées au début du retour de la sécrétion urinaire sont pauvres en éléments fixes, puis leur taux augmente graduellement jusqu'à atteindre des chiffres dépassant de beaucoup la normale.

L'urée, d'abord en faible proportion, arrive graduellement au taux de 70-80 grammes en 24 heures. D'après Parkes, la réaction est d'autant plus favorable que le taux de l'urée est plus élevé.

De même l'acide urique, les phosphates, les chlorures augmentent progressivement; l'acide phosphorique peut atteindre, selon Parkes, 6 à 9 grammes au sixième jour de la réaction; les chlorures, qui peuvent faire absolument défaut au début, dépassent par la suite le chiffre normal.

### Eléments Anormaux

*Albumine.* — Sans être constante, l'albuminurie est très fréquente chez les cholériques; dans les cas de réaction franche, elle ne dépasse guère quelques centigrammes pour atteindre plusieurs grammes dans les formes graves. Elle varie en raison inverse de l'hydrurie; aussi les premières urines émises après la période anurique sont les plus chargées en albumine. Mais une fois la crise polyurique commencée, elle baisse rapidement, puis disparaît complètement, sauf dans quelques cas rares où, par suite de complications, elle se prolonge sous la forme d'une véritable néphrite de Bright.

*Glucose.* — La glucosurie est beaucoup moins fréquente; en tous cas, elle est transitoire et ordinairement légère.

*Bile.* — La cholurie est assez fréquente dans le choléra; on retrouve les pigments aussi bien que les sels biliaires. Parfois, on assiste même à un ictère franc de nature toxémique ou infectieuse.

*Indicanurie.* — *Ac. Oxalique.* — Quelques auteurs y ont signalé l'exagération de l'indol éliminé; Hassal y a trouvé une forte proportion d'acide oxalique.

*Sédiments.* — Les premières urines recueillies après la période anurique sont troubles et épaisses; elles laissent déposer des cylindres hyalins, des cylindres épithéliaux

et granuleux, des globules rouges du sang, des cellules épithéliales de la vessie et des pigments biliaires cristallisés. Au point de vue microbiologique, sur 55 urines de cholériques examinées, Grieg a trouvé dans 8 seulement le vibron spécifique.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

- BEGBIE J. W. — Observations on the urine in Cholera.  
*Month. Jour. Med. Sc.*, Edinburg, 1849.
- DRASCHE A. — Ueber den Harnstoff Beschlog der  
Haut und Schleimhaute in Cholera-  
typhoidi.  
*Ztschr. d. KK. Gesellsch. d. Aerzte zer  
Wien*, 1858.
- GREIG E. D. W. — *Ind. Journ. of Med. Researches*. t. I,  
N° 1, 1913.
- GUBLER. — Coloration bleue des urines chez les  
cholériques.  
*C.-R. Soc. Biol.*, Paris, 1854.
- HOPPE-SEYLER G. — Ueber die Verauderungen des urins  
bei cholera Krankhen mit besenderer  
berucksichtigung der Aetherschewefel  
Saureausscheidung.  
*Berlin Klin. Wohnschr.*, 1892.
- LEVY-MICHEL. — Note sur l'urine et la sueur des cholé-  
riques.  
*Bull. Acad. Méd. de Paris*, XIV, 1849.
- RUMP TH. — Die cholera indica und nostras.
- THOINOT L. — Choléra asiatique. Nouveau Traité de  
Médecine de Brouardel et Gilbert. Pa-  
ris, 1906.

## § 2<sup>me</sup> — De nature parasitaire

---

### DYSENTERIE AMIBIENNE

---

Dysenterie due au développement dans les intestins de l'*Entamœba histolytica*.

*Urologie.* — La quantité d'urine émise en 24 heures diminue considérablement, jusqu'à parfois l'anurie complète. La densité est augmentée bien que l'on note habituellement un abaissement dans l'élimination des sels et surtout des chlorures.

L'albuminurie est fréquente avec cylindrurie quelquefois. Selon Corre, elle ne s'observerait que chez les malades paludéens.

Un caractère presque constant est l'exagération de l'indoxyle urinaire (Rüge).

---

### ABCÈS DU FOIE TROPICAL

---

On peut dire que l'étude méthodique des urines dans les abcès du foie des pays chauds a été complètement négligée. Il est facile de s'en rendre compte en compulsant les travaux des auteurs, même les plus modernes qui se sont occupés de cette maladie. L'attention des cliniciens a été surtout portée sur la détermination de l'urée, dont la signification séméiologique a été mise en lumière par des nom-

breux pathologiques dans les affections du foie, comme moyen de juger le degré d'altération de la cellule hépatique (Brouardel, Parkes, Dupré, Rose et Henry, etc...)

Les nouvelles voies ouvertes depuis que les études hématologiques sont devenues à la portée de la clinique pratique, ont détourné les chercheurs de l'examen plus détaillé des urines, ce qui fait que, malgré les nombreuses observations relatées, aucun progrès sensible n'a été fait dans ce sens. Du jour où il a été démontré que le processus suppuratif de l'organisme coïncide généralement avec une augmentation des globules blancs dans le sang, les recherches des cliniciens ont été orientées de ce côté, dans l'espoir surtout de trouver un moyen pratique et, disons-le, commode de poser à temps le diagnostic, souvent si malaisé, de l'hépatite suppurée. Pour un moment, l'hyperleucocytose polynucléaire du sang était devenue l'indice classique de l'abcès du foie; des constatations consciencieuses l'avaient consolidé. Les expériences étaient cependant peu nombreuses et peu variées pour permettre d'en tirer des conclusions définitives, celles-ci étaient trop prématurées; c'est ce qu'ont démontré les observations postérieures de quelques auteurs parmi lesquelles celles que nous avons présentées à la Société de Biologie de Paris.

En effet, dans dix cas d'abcès du foie dûment constatés par l'intervention chirurgicale, nous avons trouvé :

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| Hyperleucocytose polynucléaire..... | dans 5 cas |
| Leucocytose presque normale.....    | dans 4 cas |
| Leucopénie .....                    | dans 1 cas |

nos recherches ultérieures inédites ont confirmé les résultats précités.

Ainsi donc, l'examen du sang, tel qu'il est pratiqué actuellement, ne peut qu'ajouter un appoint, un symptôme de plus aux autres manifestations cliniques, au seul cas où l'hyperleucocytose est positive; lorsqu'au contraire, il y a leucocytose normale ou même leucopénie, ce caractère hématologique non seulement perd sa valeur au point

de vue du diagnostic, mais rend ce dernier plus hésitant et plus incertain.

Peut-on tirer de l'examen méthodique du liquide urinaire des résultats plus constants et existe-t-il tout au moins certains caractères particuliers qui seraient pour ainsi dire pathognomoniques de l'hépatite suppurée? Avant de décrire ce qui a été fait dans ce sens par quelques auteurs, peu nombreux d'ailleurs, et d'exposer nos propres recherches poursuivies pendant plusieurs années en Egypte, il nous faut mettre en garde contre toute généralisation prématurée; les symptômes urinaires dans les diverses maladies du foie sont tellement ressemblants, à des degrés naturellement variables, que toute interprétation hâtive et ferme peut conduire à des erreurs regrettables et même dangereuses.

Sous le bénéfice de ces observations préliminaires, nous allons passer en revue ce que nous avons réussi à trouver dans les publications les plus connues et exposer ensuite nos recherches personnelles à ce sujet.

Un des caractères dominant de la symptomatologie urinaire dans les abcès du foie tropicaux et universellement décrit par les auteurs est certainement l'hypoazoturie ou, pour mieux dire, la diminution de la quantité d'urée excrétée, révélant une destruction partielle du parenchyme hépatique, laquelle est suivie d'une diminution du pouvoir uropoïétique du foie (Bouchard, Rose et Henry, Parkes, Parler, Lecorché et Talamon, Claley...). Cet abaissement de l'uropoïèse serait d'autant plus marqué que le parenchyme hépatique aurait été plus profondément rongé par la suppuration.

Rose et Henry sont les premiers qui ont formulé cette assertion sous la forme suivante :

« La quantité d'urée excrétée par les reins subit une diminution proportionnelle au degré de destruction exercé dans le foie par le processus suppuratif ».

Poursuivant des recherches dans le même sens, Parkes a constaté qu'il y avait tantôt augmentation, tantôt diminu-

tion du taux de l'urée dans l'hépatite suppurée; l'augmentation correspond à la période initiale, inflammatoire; la diminution se produit durant la phase suppurative, celle-ci étant en raison directe de l'étendue des territoires hépatiques détruits, « puisque les malades en observation sont « fébricitants et continuent à s'alimenter, toutes conditions « qui devraient amener plutôt une augmentation de la quantité d'urée. » Ces conclusions ont été confirmées et adoptées par de nombreux auteurs (Murchison, Meisener, Fouilhoux, Hirtz, Brouardel, Dubain, Charcot, Dupré, Corre, etc.), tous admettent comme caractéristique urologique de l'hépatite suppurée une excrétion d'urée très inférieure au taux normal.

Bertrand et Fontan, dans leur ouvrage très documenté sur les abcès du foie des pays chauds, confirment les résultats urologiques déjà connus; les analyses faites, sur leur instigation, par Savaire, Tambon et Camus concordent pleinement avec la loi uréique de Parkes: l'excrétion de l'urée suit des fluctuations très grandes allant de 1 gr. 57 à 18 gr. 22 en vingt quatre heures dans les hépatites suppurées à long cours, à abcès multiples avec complications diverses. Ses auteurs retiennent, comme fait général, une diminution marquée de l'urée malgré la fièvre, une alimentation relative et des complications uréogènes.

Kelsh conteste les conclusions de Parkes et de ses adeptes; pour cet auteur il n'y a pas de relation bien établie entre les variations quantitatives de l'urée et l'état du foie.

Dupré signale dans sa thèse le cas d'un malade traité pour pleurésie et atteint d'un abcès qui avait fini par entraîner la destruction totale de son foie; l'urine ne contenait plus d'urée, le foie ne formant qu'une coque purulente.

Quoiqu'il en soit, l'excrétion de l'urée augmente rapidement et même brusquement après l'incision de l'abcès et l'évacuation du pus.

Un autre symptôme fréquemment invoqué est la réaction hémaphérique de l'urine: coloration acajou au contact de l'acide nitrique nitreux: elle serait plutôt rare pour

d'autres cliniciens. L'indicanurie a été de même signalée comme élément utile au diagnostic.

Les variations des phosphates et des chlorures ont été relevées dans un certain nombre de fois; elles semblent suivre les oscillations de l'urée; leur quantité est ordinairement abaissée durant la phase suppurative pouvant même descendre très bas à la période ultime des cas mortels. Bertrand et Fontan donnent comme chiffres minima, 0 gr. 34 pour les chlorures et 0 gr. 14 pour les phosphates.

Durant les cas favorables, ces deux éléments se relèvent rapidement après l'intervention chirurgicale et peuvent même dépasser les chiffres physiologiques habituels.

Enfin, Léger a attiré l'attention sur l'inversion du rythme urinaire de Gilbert et Lereboullet (opsiurie), la majeure partie de l'urine des malades passe de minuit à midi, spécialement le matin de bonne heure et non peu de temps après le repas comme à l'état normal. Léger a proposé à cette anomalie le nom d'anurésie (Le Dantec)).

Si, à ces caractères, nous ajoutons ceux déjà anciens de Buisseret, relatifs à la chylurie concomitante, l'hypertoxicité urinaire relevée par Surmont dans les maladies du foie en général, enfin la peptonurie rattachée d'une façon spéciale au processus suppuratif, nous aurons épuisé tout ce qui a été dit au point de vue urologique dans l'hépatite suppurée.

Résumons maintenant le résultat de nos recherches personnelles faites sur un grand nombre de cas authentiques et reconnus tels par l'intervention chirurgicale.

Il est important de faire observer de suite, que dans tous les cas étudiés par nous, les malades étaient exclusivement soumis au régime lacté absolu, fait dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats analytiques obtenus. Il en est de même de la nature pathogénique de ces abcès; il s'agit dans l'espèce d'abcès amibiens (*Entamoeba histolytica*), l'amibe étant associée ou non à des microbes variés, aérobie ou anaérobie d'infections secondaires (Péridis, Legrand et Axisa, J. Khouri...).

### Caractères Physiques

Le volume de la sécrétion urinaire est généralement abaissé; il est de 600 à 700 c. c. en vingt-quatre heures en moyenne; cette diminution s'accroît de plus en plus dans les cas fatales. Après l'incision de l'abcès le volume se relève rapidement pour dépasser même parfois le taux physiologique.

La couleur est foncée, variant du jaune sombre à l'acajou. L'urine est le plus souvent limpide; parfois elle est trouble et même d'aspect jumenteux, quand elle tient en suspension de l'urate de sodium amorphe.

La densité oscille entre 1010 et 1026 selon le cas; la réaction est toujours nettement acide, sans que l'acidité globale de 24 heures soit supérieure à la normale.

Quant à l'inversion du rythme urinaire signalée par quelques auteurs, nous n'avons pas eu l'occasion de l'observer personnellement.

### Eléments Normaux

*Urée.* — L'urée est un des éléments les plus importants à considérer, ainsi que nous l'avons dit au début de ce paragraphe, en raison de ses connexions si intimes avec les fonctions physiologiques du foie. Elle est presque toujours abaissée, mais jamais au point signalé par les auteurs. Au début de l'affection, comme dans toutes les hépatites congestives et inflammatoires, sa quantité est augmentée; puis, elle diminue pendant la période de formation de l'abcès tout en conservant, en général, une proportion presque normale relativement au total de l'extrait sec. Dans tous les cas examinés par nous, nous n'avons jamais vu le taux de l'urée descendre au-dessous de 13 à 14 grammes en vingt-quatre heures, alors qu'il existait un et souvent même deux gros abcès collectés; il nous est arrivé parfois d'observer un chiffre normal d'urée excrétée en 24 heures.

*Ammoniaque.* — L'ammoniaque suit habituellement des variations parallèles à celles de l'urée; aussi elle est généralement abaissée, mais son rapport relatif à l'urée oscille dans des limites assez étroites autour du coefficient normal.

Bien que les résultats que nous avons obtenus pour l'urée ne cadrent pas apparemment avec ceux de la plupart des auteurs qui admettent les conclusions de Parkes, ils n'infirment en aucune façon les relations certaines qui existent entre la destruction plus ou moins étendue du parenchyme hépatique et l'abaissement concomitant de l'excrétion uréique. Dans les hépatites à abcès unique en particulier (ce sont généralement des cas de ce genre que nous avons observés) et lorsque l'intervention chirurgicale n'est pas très éloignée du début de l'affection, la portion du parenchyme hépatique non envahie exagère son fonctionnement, autrement dit, il se produit un hyperfonctionnement compensateur qui peut combler plus ou moins le déficit dû à la destruction de l'autre portion de l'organe. Si la maladie se prolonge et si l'intervention est tardive, les cellules hépatiques saines finissent par fléchir sous la double influence de l'hyperactivité organique et des toxines résorbées; alors, la compensation cesse d'exister et à partir de ce moment l'abaissement de l'urée devient de plus en plus sensible,

suivant, d'une façon proportionnelle, la destruction progressive du parenchyme du foie. Des faits de ce genre ont été observés dans d'autres maladies du foie (Cirrhose...) où les parties demeurées saines ont suffi pendant longtemps à fournir une dégradation à peu près normale des matériaux azotés (Lambling).

*Acide urique.* — L'acide urique, est, par contre, généralement augmenté et atteint souvent le double de son taux habituel. Dans un seul cas où l'abcès s'était ouvert dans la plèvre, nous avons observé une forte diminution allant jusqu'au tiers environ de la moyenne normale.

*Matières minérales.* — Les chlorures, phosphates et

sulfates ont toujours présenté une diminution très sensible; ce sont les chlorures surtout qui sont considérablement atteints, à tel point que certaines urines contiennent à peine quelques décigrammes de chlorures alcalins (0 gr. 40 de NaCl en 24 heures).

La diminution des éléments minéraux n'est pas seulement absolue, mais relative aussi à l'urée et à l'azote total.

### Rapports Urologiques

En parlant séparément des divers éléments normaux de l'urine, nous avons fait allusion chaque fois à leur rapport relativement aux autres éléments excrémentitiels importants; nous avons vu que le rapport  $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$  est le plus souvent augmenté que le rapport  $\frac{\text{urée}}{\text{ext. total}}$  est habituellement normal et que par contre le rapport des éléments minéraux (chlore, phosphore, soufre) à l'urée ou à l'azote total était toujours sensiblement abaissé, notamment en ce qui concerne les chlorures.

Il nous reste à dire quelques mots des rapports urinaires qui présentent un intérêt particulier quant aux fonctions anti-toxiques du foie.

Le rapport azoturique ou d'utilisation azotée subit une diminution assez sensible pendant la période suppurative ou pour mieux dire nécrobiotique. Il en est de même du rapport du soufre complètement oxydé au soufre total, il oscille entre 73 et 87 p. 0/0 selon les cas.

Les variations du rapport des sulfoéthers à l'azote total sont intéressantes à signaler; ce rapport est généralement notablement augmenté, malgré le régime hypotoxique et le maintien en bon état des fonctions intestinales; cette augmentation coïncide d'ailleurs avec la surproduction des corps aromatiques excrétés par l'urine (indol, scatol, phénols...)

## Eléments Pathologiques

*Matières protéiques.* — L'albuminurie (sérine, globuline) est très fréquente, mais elle reste toujours à un taux très minime, souvent à l'état de simples traces; dans quelques cas, elle est complètement absente. Le rein n'est pas atteint; et si quelquefois on décèle des signes d'altérations rénales, celles-ci relèvent généralement de lésions anciennes ou d'un état d'insuffisance antérieur.

On peut dire autant quant à la fréquence et à la quantité d'albumose que l'on rencontre dans ces urines. La peptonurie (plus exactement albumosurie) a été considérée par certains cliniciens comme un précieux appoint pour reconnaître un état suppuratif de l'organisme. Pour notre part, nous ne l'avons pas toujours constatée dans l'hépatite suppurée et quand elle existe, c'est le plus souvent en proportions minimales.

Dans deux cas avérés, Maixner l'a constaté une fois seulement.

*Glucose.* — La glucosurie est rare, bien entendu, sous toutes réserves d'insuffisance antérieure du foie. Nous avons trouvé de petites quantités généralement inférieures à un gramme par jour dans certains cas, très peu nombreux d'ailleurs.

*Eléments biliaires.* — *Pigments biliaires vrais.* — On décèle souvent les pigments biliaires vrais, mais leur présence n'est pas constante; les sels biliaires sont toujours absents.

*Pigments biliaires modifiés.* — On les rencontre souvent associés à l'urobiline, surtout lorsque les pigments biliaires vrais donnant la réaction de Gmelin sont absents.

*Urobiline.* — L'urobiline est, par contre, constante et le plus souvent notable. Elle persiste pendant toute l'évolution de l'hépatite, avant et durant la période suppurative.

*Indol.* — De même, l'indicanurie est très fréquente, notoire et persistante, malgré le régime hypotoxique et la désinfection intestinale.

*Matières grasses.* — Nous n'avons jamais constaté de chylurie.

*Diazo-réaction d'Ehrlich.* — La diazo-réaction a toujours été trouvée négative.

*Sédiments.* — Les urines dans l'hépatite suppurée sont presque toujours limpides. Dans quelques cas on rencontre, sous forme de dépôt, de l'urate de sodium amorphe, de l'acide urique libre, de l'oxalate de calcium, des globules blancs plus ou moins altérés en petit nombre, des cellules de revêtement épithélial de la vessie et de l'urètre.

Dans les cas compliqués de néphrite, on trouve évidemment les éléments du rein sous forme de cylindres variés et de cellules rénales; ce sont des cas exceptionnels, liés habituellement à une atteinte antérieure du rein.

## CONCLUSIONS

---

Tels sont les résultats généraux que nous avons obtenus par l'essai méthodique des urines dans l'hépatite suppurée amibienne. Sont-ils suffisamment caractérisés pour permettre de poser un diagnostic ferme au milieu des perplexités si fréquentes de la clinique ? A vouloir considérer isolément les variations de chaque élément normal de l'excrétion urinaire et l'apparition des composés anormaux, sans tenir compte des autres syndromes pathologiques : symptômes cliniques, hématologiques, etc., il serait puéril d'accorder au syndrome urinaire ainsi conçu, une valeur qu'il ne possède pas à l'heure actuelle. L'insuffisance uropoétique, l'urobilinurie, l'indicanurie, l'albuminurie, l'albumosurie (peptonurie), l'hypotoxicité, l'augmentation des sulfoéthers et des corps aromatiques sont autant de caractères que l'on rencontre en partie différemment associés dans beaucoup d'affections variées du foie (congestion passagère, ictère infectieux, cirrhose, cancer...). Ils n'acquièrent une certaine valeur dans l'abcès du foie tropical que par leur association fréquente et leur constance durant la maladie. Ainsi, tandis que dans la congestion simple du foie, l'urobilinurie, l'indicanurie, l'albuminurie etc., disparaissent rapidement après quelques jours de traitement et de régime, ces symptômes persistent dans l'hépatite suppurée.

Aussi, sans accorder aux caractères urologiques une importance exagérée, nous pensons que leur étude méthodique et suivie fournit un syndrome d'ensemble assez intéressant et très utile pour dépister le processus nécrobiotique et suppuratif du parenchyme hépatique.

---

# ANALYSE DE QUELQUES TYPES D'URINE DANS L'HEPATITE SUPPURÉE DES PAYS CHAUDS

PAR J. KHOURI

| ÉLÉMENTS DOSÉS<br>ÉLIMINATION DE 24 HEURES         | N° 1<br>30 ANS<br>ABCÈS OPÉRÉ | N° 2<br>35 ANS<br>ABCÈS OPÉRÉ | N° 3<br>25 ANS<br>ABCÈS OPÉRÉ | N° 4<br>ABCÈS OPÉRÉ | N° 5<br>40 ANS<br>ABCÈS OUVERT<br>DANS<br>LES POUMONS | HEPATITE<br>NON<br>SUPPURÉE |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Volume en 24 heures.....                           | 1100 c.c.                     | 1000 c.c.                     | 550 c.c.                      | 700 c.c.            | 700 c.c.                                              | 600 c.c.                    |
| Densité à 15° C.....                               | 1010                          | 1015                          | 1025                          | 1020                | 1020                                                  | 1022                        |
| Acidité en NaOH N/1.....                           | 14,5 c.c.                     | 50 c.c.                       | 23 c.c.                       | 16,8 c.c.           | 26,6 c.c.                                             | 27 c.c.                     |
| Azote total ..                                     | 6,923 gr.                     | 12,734 gr.                    | 9,900 gr.                     | 8,960 gr.           | 7, — gr.                                              | 13,599 gr.                  |
| * de l'urée.....                                   | 6,755                         | 12,534                        | 8,250                         | 7,390               | 6,374                                                 | 12,099                      |
| Urée .....                                         | 14,476                        | 26,853                        | 17,677                        | 15,841              | 13,650                                                | 25,922                      |
| Ammoniaque .....                                   | 0,450                         | 0,820                         | 0,640                         | 0,540               | 0,392                                                 | 0,612                       |
| Acide urique.....                                  | 0,435                         | 1,144                         | 0,919                         | 0,854               | 0,154                                                 | 0,588                       |
| Chlorures (NaCl).....                              | 5,786                         | 2,340                         | 2,223                         | 4,095               | 0,409                                                 | 1,755                       |
| Phosphates (P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) .....  | 0,902                         | 2,100                         | 1,210                         | 1,085               | 0,805                                                 | 2,010                       |
| Soufre Total (S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )..... | 1,155                         | 2,114                         | 1,993                         | 1,566               | 1,792                                                 | 1,906                       |
|                                                    | 0,009                         | 4,500                         | 1,448                         | 1,364               | 1,388                                                 | 1,247                       |

|                                                         |          |          |          |          |               |          |
|---------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|---------------|----------|
| Sulfoéthers .....                                       | —        | —        | —        | —        | 0,093         | 0,037    |
| Rapport Azoturique.....                                 | 90       | 91       | 77       | 78       | 85.4          | 85.5     |
| Rapport $\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$ ..... | 3        | 4.2      | 5.2      | 5.3      | 1.1           | 2,3      |
| » $\frac{\text{P}^{2}\text{O}^5}{\text{Urée}}$ .....    | 6.2      | 7.8      | 6.8      | 6.8      | 5.8           | 7.8      |
| » S. Acide .....                                        | 78       | 75       | 73       | 87       | 77            | 90       |
| » S. Total .....                                        |          |          |          |          |               |          |
| » S. Total .....                                        | 16.6     | 16.6     | 20.1     | 17       | 25.6          | 14       |
| » $\frac{\text{Az. Total}}{\text{Sulfoéthers}}$ .....   |          |          |          |          |               |          |
| » $\frac{\text{Az. Total}}{\text{Sulfoéthers}}$ .....   | —        | —        | —        | —        | 1.3           | 0,3      |
| Albumine.....                                           | traces   | traces   | néant    | néant    | longes traces | néant    |
| Albumose .....                                          | néant    | néant    | traces   | »        | peu           | »        |
| Glucose.....                                            | »        | »        | néant    | traces   | néant         | »        |
| Pigments biliaires .....                                | peu      | »        | peu      | peu      | »             | »        |
| Urobiline.....                                          | assez    | notable  | notable  | notable  | assez         | traces   |
| Indol.....                                              | notable  | »        | »        | néant    | peu           | néant    |
| Diazoréaction (Ehrlich) .....                           | négative | négative | négative | négative | négative      | négative |

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE.

---

- BERTRAND  
& FONTAN J. — Traité Médico-chirurgical de l'hépatite sup-  
purée des pays chauds.  
Paris, 1895.
- BOUVERET. — Absès du foie. Hémaphéisme de l'Urine.  
*Lyon Méd.*, Avril, 1881.
- BROUARDEL. — L'urée et le foie.  
*Arch. Physiol.*, 1878.
- BUISSERET. — Chylurie dans les absès du foie.  
*Presse Méd. Belge*, 1891 et *Union Méd.*, 30  
Mai, 1891.
- CHARCOT. — Maladies du foie, des voies biliaires et des  
reins. Paris, 1877.
- DUPRÉ. — De la formation de l'urée, des rapports de  
ce produit avec les fonctions et les maladies  
du foie.  
Thèse Montpellier, 1881.
- KELSH. — Des variations de l'urée dans les affections  
du foie.  
*Progrès Méd.*, 1810.
- KHOURI J. — Valeur diagnostique de l'hyperleucocytose  
polynucléaire du sang dans les absès du foie  
des pays chauds.  
*C.-R. Soc. Biol.*, t. LIX, 1905.
- LAMBLING. — Précis de Biochimie, Paris, 1911.
- MARCET. — Documents relatifs à la présence des ma-  
tières grasses dans l'urine.

- NOURY. — De la peptonurie.  
Thèse Paris, 1884.
- PARKES. — On some points connected with the elimination of nitrogen from the human body.  
*Lancet*, 1871.
- SURMONT. — De la toxicité urinaire dans les maladies du foie.  
*Arch. de Méd.*, Février et Mars, 1892.
- 

## SCHISTOSOMIASES

### (Bilharzioses)

---

Les infections schistosomiasiques relèvent de la présence de diverses espèces du genre *Schistosomum* dans l'organisme; selon l'habitat du parasite, on distingue, en général : les schistosomiasis de l'appareil génito-urinaire (vessie, urètre, reins, vésicules séminales, prostate, vagin, utérus...); la schistosomiasis hépatique (douve du foie) et enfin les affections intestinales (pseudo-dysentérie) lorsque le parasite infeste les veines du rectum.

De ces trois catégories d'infections bilharziennes, c'est certainement la forme urinaire qui est la plus fréquente et qui mérite de fixer plus longtemps notre attention.

(1°) Schistosomiasis hépatique (caractérisée par la présence du parasite dans les canaux biliaires). Au point de vue urologique, rien de particulier n'a été fait. Suivant le Docteur Gaide, cité par Grall et Clarac, il y aurait souvent de l'albuminurie et parfois de l'anurie mortelle.

(2°) Schistosomiasis intestinale, due au *Sch. Mansoni*, dont les œufs se retrouvent dans les selles sanguinolentes (œufs à éperon latéral).

D'après Castellani et Chalmers, on ne trouve ni albumine, ni glucose, ni œufs de Schistosome dans les urines des malades atteints de bilharzie intestinale, à moins qu'il y ait des complications avec le *Sch. hæmatobium*.

### (3°) Schistosomiase Génito-Urinaire

Ainsi que nous l'avons déjà dit, la bilharzie urinaire est la forme la plus commune des infections schistosomiasiques. C'est dans les parois de la vessie, dans le système vasculaire veineux que l'on rencontre le plus souvent le parasite; ce sont alors les formes vésicales simples de Loos. Mais le parasite peut se propager soit par les voies lymphatiques ou par la contiguité des tissus; l'embolie, selon Lelulle, semble être, cependant, le mode le plus commun de dissémination des œufs et infester de la sorte les organes voisins : urètre, rein, prostate, vésicule séminale, vagin, matrice etc...), causant aux organes atteints des troubles plus ou moins sérieux, quelquefois même, très graves.

Quoiqu'il en soit, la schistosomiase vésicale est certainement la forme la plus courante, la vessie est le lieu de prédilection du parasite. C'est par milliers que l'on compte les œufs de *Bilharzia* dans les parois vésicales, à tel point que Lortet et Vialleton disent de la vessie infestée : « un « magasin où les œufs s'accumulent par millions ».

A l'examen cystoscopique, la vessie présente une structure grenue comme du miel, avec des mucosités englobant des milliers d'œufs (Jeanbrau); tantôt des végétations rougeâtres qui sont probablement des masses de tissu granulaire renfermant le distome, accompagnées de petits corps jaunes, collections de pus superficielles où se trouvent attachés les œufs du parasite (Chaker Bey); enfin dans un cas, Marion a observé des petites éleveures blanches, réfringentes qui représentent des amas d'œufs.

En dehors de ces cas simples, la vessie peut être le siège de troubles plus profonds et partant plus graves. Sa paroi devient tantôt ulcéreuse, ou bien elle est tapissée de

végétations papillomateuses ayant toute l'apparence de polypes; enfin, dans certains cas, ces lésions histologiques prennent la forme de vraies tumeurs néoplasiques.

D'autre part, l'irritation constante de la muqueuse vésicale produit, au début, une hyperacidité sensible qui entraîne la précipitation de quelques composés en dissolution dans l'urine, d'où la fréquence souvent constatée de la lithiase vésicale bilharzienne; pour Guiart, elle apparaîtrait dans 80 0/0 des cas observés.

Plus tard, dans les affections chroniques, lorsque la cystite se déclare d'une façon plus nette et par suite de la stase dans le vessie de l'urine altérée, chargée de pus et de détritüs organiques, celle-ci subit la fermentation ammoniacale, amenant tous les troubles connus de la cystite ammoniacale.

Les œufs n'éclosent jamais dans les urines; ils y sont à l'état de vie latente d'une durée variable et qui peut être arrêtée par l'infiltration calcaire; l'œuf prend la forme d'un petit bloc de carbonate de calcium et peut devenir le noyau d'un calcul vésical (Lortet et Vialleton).

### Urines

Le symptôme le plus caractéristique de l'urine des bilharziques ou pisseurs d'œufs (Trékaki) est l'émission de sang à la fin de la miction, accompagnée ou non de sensation de brûlures. Ce sont généralement les dernières gouttes d'urine émises qui sont sanguinolentes; l'urine peut être, cependant, uniformément teintée de sang, sans que cette hématurie acquière l'étendue de l'hématurie filariosique. Elle est fréquente et de courte durée quand le sang vient du rein et, au contraire, prolongée quand il provient de la vessie (Le Dantec). En même temps, on observe dans l'urine examinée par transparence des petits flocons filamenteux blancs rougeâtres, enroulés, nageant dans le liquide urinaire et qui se déposent rapidement; il y a aussi quelquefois des petits caillots sanguins dont les dimensions sont

parfois telles qu'ils obstruent le canal urinaire, produisant une véritable rétention d'urine, en tous cas, beaucoup moins sévère que dans les chyluries filariennes. La forme et les dimensions de ces petits caillots expulsés pourraient servir à en déterminer l'origine; les caillots venant du rein sont des cylindres hématiques moulés dans les tubes urinifères ou collecteurs; ceux de l'urètre sont cylindriques, vermiculaires de 8 à 10 c. m. de long; dans la vessie se forment les caillots les plus volumineux et dans l'urètre postérieur des caillots cylindriques irréguliers de 3 à 4 centimètres de longueur (Le Dantec).

Au début de la maladie, l'urine reste limpide pendant assez longtemps; seules les dernières gouttes sont teintées de sang; plus tard, à une période plus avancée, les urines deviennent franchement et uniformément sanguinolentes. Pour déterminer alors le siège de l'hémorragie, on peut faire l'expérience classique des trois verres.

### Caractères Généraux

Le volume des urines est généralement diminué; leur teinte est plus foncée qu'à l'ordinaire, en dehors de la couleur spéciale dans les cas franchement hémorragiques. Au début de la maladie, elles sont habituellement très acides; plus tard, par suite de la stase dans la vessie des éléments sanguins, purulents, elles deviennent alcalines, ammoniacales; elles sont alors très troubles et laissent déposer un sédiment considérable. Le poids spécifique est généralement élevé, en rapport avec la réduction du volume excrété; il est abaissé dans les urines fortement albumineuses.

### Éléments Normaux

Les constituants normaux de l'urine ne subissent pas, à proprement parler, des variations spéciales dans la bilharziose urinaire durant la période du début. A une époque plus avancée et dans les cas chroniques, on y observe des

modifications soit d'ordre général, dues aux troubles du métabolisme interne, des échanges nutritifs, ou bien des altérations provenant des lésions locales engendrées par le parasite. Ces variations, quelle qu'en soit la nature, n'ont rien de spécifique et ne méritent pas d'être examinées à part.

### Eléments Pathologiques

*Albumine.* — Parmi les éléments anormaux, il faut signaler en première ligne l'albumine (sérine et globuline) dont la présence est constante dans la bilharzie urinaire.

R. Guyot a observé, en outre, chez les tirailleurs sénégalais, une albumine spéciale acidosoluble qu'il croit d'origine sanguine.

Il l'a rencontrée dans les néphrites s'accompagnant d'hématuries et dans les cas d'hématuries parasitaires, de bilharziose. L'urine, additionnée de deux gouttes d'acide en général et portée à l'ébullition ne coagule pas, malgré la présence d'albumine à dose élevée. L'addition d'un peu de chlorure de sodium produit alors la floculation au niveau même du sel ajouté.

Pour notre part, malgré le nombre assez considérable d'urines bilharziques plus ou moins hématiques que nous avons examinées (en Egypte), nous n'avons jamais constaté cette albumine spéciale; nous avons toujours obtenu un précipité immédiat par la chaleur en présence de l'acide acétique ou nitrique, et en aucun cas, l'addition du sel ne nous a paru utile pour faire précipiter l'albumine. D'ailleurs, les urines des bilharziques, comme le dit le Docteur Guyot lui-même, sont ordinairement riches en sels, sauf des rares cas où il existe en même temps des lésions rénales.

De simples traces, l'albumine peut atteindre un taux notable; ces variations quantitatives sont le plus souvent en relation directe avec l'hématurie dont elles marquent le degré d'intensité. Parfois, l'albuminurie tient à des troubles plus profonds du rein, on a affaire à des pyélites et même des néphrites.

Ceci nous amène à parler des néphrites bilharziennes ou pour mieux dire des néphrites chez les bilharziques. M. Guyot a souligné, pour sa part, la fréquence relative de la néphrite dans la schistosomiase urinaire qu'il a observée chez des tirailleurs sénégalais. Chez les malades étudiés par cet auteur, des anciens bilharziques, le changement du climat, la vie très mouvementée, le froid, l'alimentation... et d'autres facteurs aussi auraient-ils préparé le rein à la néphrite ? L'hypothèse est assez plausible et pourrait bien expliquer la présence fréquente des états néphritiques relevés par M. Guyot. Quant à la relation de cause à effet entre la présence du parasite et la néphrite constatée, il est prudent de formuler quelques réserves. On trouve bien, dans quelques cas, des œufs de distome dans le tissu rénal et l'on peut alors admettre la possibilité de cette cause déterminante; mais, en dehors naturellement de la concomitance d'une néphrite surajoutée à une infection bilharzienne, nous pensons que le plus souvent, la pyélonéphrite ou la néphrite relèvent d'une infection vésicale ascendante. Les infections secondaires de la vessie chez les anciens bilharziques, sont, de fait, très fréquentes et, sous l'influence de causes très variées, elles peuvent s'étendre au parenchyme rénal. C'est vraisemblablement à un mécanisme de ce genre qu'il faut attribuer plutôt la fréquence des néphrites chez les bilharziques de M. Guyot.

Une autre cause prédisposante, du moins en Egypte, est certainement la lithiase qui accompagne très souvent la schistosomiase urinaire; la gravelle urique et l'oxalurie surtout sont, en effet, très fréquentes chez les bilharziques égyptiens. D'autre part, dans les états avancés, l'urine s'altère dans la vessie même, devient ammoniacale et laisse déposer un sédiment plus ou moins abondant de phosphate ammoniaco-magnésien, lequel forme parfois des calculs de dimensions très considérables dont le noyau central est constitué par des œufs de schistosome. Ainsi s'établit la cystite ammoniacale bilharzienne, dont le retentissement sur le rein est par trop connu.

Dans la dernière édition anglaise de son remarquable traité des maladies tropicales, Manson s'exprime ainsi à ce sujet : « il est aisé de comprendre comment ces troubles de la vessie et des urètres peuvent engendrer de l'hydronéphrose, des pyélites, des abcès rénaux et autres affections similaires secondaires ». Et, un peu plus loin, « Il y a lieu de signaler que les œufs de schistosome ont été retrouvés en petit nombre dans le foie, le poumon, le cœur et les reins, mais, à notre connaissance, aucun trouble pathologique bien défini n'a été rattaché à leur présence dans ces organes ». En parlant spécialement du rein, le même auteur admet la possibilité d'une affection rénale grave due aux œufs de ce parasite.

*Hématurie.* — L'hématurie est de règle; tantôt, comme dans les cas légers, elle apparaît à la fin de la miction, seules les dernières gouttes d'uriné excrétées renferment du sang; tantôt l'urine est mélangée au sang dans toute sa masse. Dans tous les cas, on n'observe pas d'hémolyse : par centrifugation, l'urine se clarifie et le sang se dépose complètement. Il n'en est pas de même des urines alcalines, on constate de l'hémolyse partielle et une portion de l'hémoglobine est transformée en méthémoglobine.

Lorsque la quantité de sang mélangé à l'urine est minime (hématurie cachée), A. Guyot, voit dans la présence de l'albumine acido-soluble un réactif sûr pour déceler des traces de ce liquide hématique. Nous pensons que dans ces urines faiblement colorées ou de teinte normale où rien ne fait supposer une hématurie, la recherche du sang peut se faire sûrement et aisément par l'examen du dépôt obtenu par la centrifugation de l'urine suspecte; la présence de quelques hématies est ainsi facilement décelée et au besoin contrôlée par la microspectroscopie. Les différentes réactions colorées qui ont été proposées dans ce but ou sont trop sensibles et indiquent du sang où il n'y en a pas, ou bien elles sont insuffisantes pour retrouver des traces de sang présent.

*Urobiline.* — *Indol.* — Nous avons souvent observé la présence de l'urobiline et de l'indican dans les urines bilharziennes, sans que l'on puisse les rattacher au distome spécifique.

En dehors de ce qui précède aucun autre composé anormal d'une certaine importance n'a été signalé dans ces urines.

### Sédiment

Le sédiment urinaire est l'élément le plus intéressant de l'urine bilharzienne, puisque de sa composition dépend le diagnostic de la nature de l'hématurie dont les causes sont multiples dans les pays chauds. C'est dans le dépôt que l'on retrouve, en effet, les œufs caractéristiques du *Sch. hæmatobium*. Le plus souvent, au début de l'affection, il faut les rechercher dans les dernières gouttes d'urine sanguinolentes; mais dans les cas anciens, lorsque l'urine est devenue uniformément hématique, il importe de recourir à l'examen du dépôt centrifugé. Parfois, leur nombre est tellement restreint qu'ils pourraient échapper à l'investigation. Le mieux, dans ce cas, est de passer l'urine sur un filtre assez épais et soumettre à l'analyse le résidu resté sur le filtre.

L'hématurie, avons-nous dit, est constante dans la bilharzie urinaire et c'est elle qui en fait généralement soupçonner la nature parasitaire. Dans certains pays, comme l'Egypte, où la filariose est relativement moins fréquente, l'hématurie est pour ainsi dire pathognomonique de la schistosomiase au point que beaucoup de cliniciens négligent même l'examen microscopique des urines, admettant sans réserve la formule simpliste: hématurie = bilharziose. Il est superflu d'insister sur cette tendance erronée et dangereuse; personnellement, nous avons vu des malades atteints d'hématurie, traités comme bilharziques pendant de longs mois sans aucune amélioration, malades chez lesquels l'examen minutieux des urines n'a jamais révélé la présence des œufs du parasite.

Ces assertions exagérées prennent corps chaque fois qu'un syndrome important se rencontre constamment dans une maladie très répandue; n'a-t-on pas vu que dans certaines localités palustres du Nord de l'Afrique, on est arrivé à une formule de ce genre : fièvre=paludisme !

Si l'hématurie, particulièrement en Egypte, doit faire soupçonner le plus souvent la bilharziose urinaire, il est des cas où elle relève d'autres troubles morbides (gravelle, néphrite, filariose...); par contre, nous avons quelquefois décelé des œufs de distome dans des urines présentant des traces d'albumine avec un faible sédiment non hématique, alors qu'aucun indice ne pouvait faire soupçonner la présence de ce parasite.

Les œufs du *Schistosomum hæmatobium* présentent à l'examen microscopique un aspect tout à fait caractéristique. Leur forme est ovoïde; une extrémité est bien arrondie, l'autre au contraire s'effile progressivement et se termine par une pointe aigüe. Leurs dimensions varient de 130 à 219  $\mu$  de longueur sur 45 à 60  $\mu$  de largeur; l'épéron seul mesure 20  $\mu$  en moyenne; lorsque les œufs sont englobés dans un caillot sanguin ou expulsés avec un fragment de tissu muqueux, ils paraissent plus petits et le dessin interne est moins bien défini. L'extrémité arrondie présente comme une bande sémi-lunaire d'aspect corné, plus large que le reste du contour. A l'intérieur on distingue, à faible grossissement un protoplasma granuleux entrecoupé par quelques vacuoles occupant une bonne portion de la masse totale.

A un grossissement plus fort et à un examen plus attentif, on observe à l'intérieur de l'œuf un embryon à l'intérieur duquel on distingue un rudiment de tube digestif et de système nerveux, deux grosses glandes cervicales, les tubes sécréteurs et de nombreuses cellules germinatives (Guiart).

Dans les urines ammoniacales, soit que la fermentation est accidentelle ou qu'elle se fasse dans la vessie elle-même, les œufs subissent une sorte de dégénérescence

graisseuse; leur proloptasma devient criblé de petits globules réfringents d'inégale dimension; l'éperon n'est plus visible et leur aspect général se modifie au point qu'ils sont parfois méconnaissables.

Nous avons déjà dit que les œufs de distome que l'on rencontre dans les urines bilharziennes présentent un éperon terminal caractéristique; c'est du moins la forme que l'on rencontre habituellement en Egypte. Beaucoup d'auteurs ont signalé, en outre, la présence concomitante d'œufs à éperon latéral. Récemment, Bandi cité par Manson, trouva en Tunisie 25 cas de bilharziose vésicale avec des œufs à éperon terminal et des œufs à éperon latéral dans les urines. Manson conclut à ce propos que les observations de Bandi sont certainement très exceptionnelles.

Nous avons nous même constaté quelquefois de rares œufs à éperon latéral mélangés à des œufs à éperon terminal, ceux-ci étant toujours relativement beaucoup plus nombreux.

Ces œufs appartiennent-ils au même schistosome ou bien à deux espèces différentes ? Cette question a été nettement tranchée par Leiper dans ses intéressantes recherches sur l'évolution de ce parasite et sa transmission à l'homme. Se basant sur la structure des œufs et la dissemblance que l'on observe dans la morphologie des cercaires et des vers adultes, ce savant entomologiste a démontré qu'il s'agit bien de deux espèces différentes : le *Sch. haematobium* dont l'œuf présente un éperon terminal produit la bilharziose urinaire, tandis qu'au *Sch. Mansoni*, serait due la bilharzie intestinale caractérisée par la présence dans les selles des dysentériques des œufs à éperon latéral (l'œuf du *Sch. japonicum*, causant la dysenterie spéciale au Japon n'a pas d'épine latérale, ou plutôt, suivant Leiper, présenterait une épine rudimentaire latérale, ressemblant à une petite excroissance).

Quelle signification donner à la présence rare, mais réelle, des œufs à éperon latéral dans les urines des bilharziques ? S'agit-il d'une association des deux types de schisto-

somme chez le même malade, le *Sch. Mansoni* pouvant alors s'attaquer au système urinaire au même titre que le *Sch. hæmatobium*? Nous ne le pensons pas et nous sommes plutôt porté à admettre qu'il s'agit, dans ces cas, d'une schistosomiase intestinale co-existant avec une bilharziose urinaire : les urines des malades seraient tout simplement souillées par leurs matières fécales. L'enquête que nous avons tentée dans nos observations peu nombreuses de ce genre, a établi, du moins chez quelques-uns de ces malades biparasités, des antécédents de dysentérie chronique dont la nature, d'après les renseignements fournis par ces malades, serait en faveur d'une affection bilharzienne.

Tout dernièrement encore, nous avons eu l'occasion de contrôler ce fait chez un indigène atteint des deux affections à la fois. Les urines et les selles recueillies séparément avec précaution, ont montré des œufs à éperon exclusivement terminal dans le sédiment urinaire et des œufs à éperon exclusivement latéral dans les matières fécales. Le malade en question dit avoir contracté la schistosomiase urinaire depuis près de dix ans et depuis un an seulement la bilharziose intestinale.

A côté des œufs du distome et des éléments figurés du sang et du pus, on trouve très souvent des cristaux octaédriques d'oxalate de calcium, de l'acide urique libre, sous différentes formes, et du phosphate acide de calcium; toutefois, c'est la gravelle oxalique qui est la plus fréquente.

Dans les urines alcalines, ammoniacales, les éléments histologiques sont plus ou moins altérés et l'on constate en même temps de nombreux cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien.

Enfin, dans certains cas, on trouve en même temps les éléments histologiques du rein : cellules rénales, cylindres rénaux divers, il s'agit alors d'une pyélite ou d'une néphrite plus ou moins avancée.

En terminant ce paragraphe, nous signalons à titre de curiosité pour sa rareté relative, le cas d'un indigène

dont le sédiment urinaire montrait à la fois des micro-filaires et des œufs de bilharzia, mêlés à des éléments figurés du sang. L'urine n'était nullement chyleuse et à part un peu d'albumine, elle ne présentait aucun caractère spécial. Il nous a été impossible d'obtenir du malade des renseignements précis quant à l'origine et à l'évolution de ces deux maladies.

---

### BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE.

---

- CHAKER Med. — Etude sur l'hématurie d'Egypte causée par la *Bilharzia hæmatobia*. Thèse Paris, 1889-90.
- CORTET J. — Un caso di hæmaturia por *Bilharzia hæmatobium* o hæmaturia endemica de los paises calidas. *Guatemala Inventud. Med.*, 1905.
- CURTIS H. J. — Bilharzial hæmaturia causing papillomata of the bladder. *Br. Med. Journ.*, I, page 50, 1907.
- EBSTEIN. — Die harblase bei der Bilharzkrankheit und ihre Beziehungen zur urolithiasen. *Ztschr. f. Urol.*, 1910.
- EL WAKIL IBRAHIM. — La bilharziose génito-urinaire. Thèse Montpellier, 1913.
- GOEBEL C. — Eber Die Bilharzkrankheit vorhommenden Blasentunieren mit Beruecksichtigung des carcinomas. Berlin, *Ztschr. f. Krebsforsch*, 1905.

- GUIART J. — Monographie sur la bilharziose in  
Brouardel et Gilbert, fasc. VI, 1906.
- GUYOT R. — Hématuries d'origine parasitaire :  
Bilharziose. — Néphrites.  
*J. Pharm. & Chim.*, t. XVI, N° 1,  
Juillet, 1917.
- HARRISSON R. — Specimens of bilharziosis affecting  
the urinary organs.  
*The Lancet*, London, 1889.
- HEDIE F. A. — Bilharziose.  
Thèse Bordeaux, 1898-99.
- JEANBRAU E. — Sur une tumeur épithéliale due à la  
*Bilharzia hæmatobia*.  
*Arch. Méd. Expér.*, Paris, 1897,  
p. 1096.
- A propos d'un cas de Bilharziose  
vésicale avec examen cystoscopi-  
que.
- KHOURI J. — Quelques considérations relatives à  
à la schistosomiase urinaire en E-  
gypte.  
*Journ. Pharm. & Chim.*, t. XVI,  
N° 12, Décembre, 1917.
- KUTAHER. — Zur Bilharziose des Blase.  
*Centr alb. f. d. Krankheiten d. Her-  
norg*, 1905.
- LE DANTEC A. — Un cas d'hématurie bilharzienne  
provenant du Natal.  
*C.-R. Soc. Biol.*, Paris, 1904, Pa-  
ges 399-400.

- LEIPER R. T. — Report on the results of the bilharzia Mission in Egypt, 1915.  
*Jl. Roy. Army Corps*, t. XXV, 1st July, 1915.
- » — On the relation between the terminal spined and lateral spined eggs of bilharzia.  
*Brit. Med. Journ.*, 18th. Dec. 1916.
- LETULLE M. — Bilharziose urinaire chez un nègre du Congo. — Mode de dissémination des lésions parasitaires.  
*Bull. Soc. Path. Exot*, 1908, t. I, p. 280.
- LORTET  
& VIALLETON. — Etude sur la *Bilharzia hæmatobia* et la bilharziose.  
*Ann. de l'Univers. de Lyon*, 1894, t. IX, fasc. I.
- MARION G. — Un cas de bilharziose urinaire.  
*Rev. Gynec. et Chir. Abd.*, XV, 1910.
- MOTZ. — Les urines bilharziennes.  
*C.-R. Soc. Biol. de Paris*, 1893.
- SALESSE A. E. — Dissertation sur l'hématurie.  
Thèse Paris, 1834.
- SAFFRO M<sup>lle</sup> R. — La Bilharziose en Egypte.  
Thèse Paris, 1913-14.
- TRIKAKI. — Bilharziose des voies urinaires.  
*C.-R. Congr. Méd.*, Caire, 1905.
- VIREZ — Les hématuries.  
Paris, 1912.

- WILSON H. W. — The cystoscopic appearances in a case of *Bilharzia hæmatobia*.  
*St.-Bartholomew Hosp. Reports*,  
XLV, 1909.
- WUCHERER. — De l'hématurie intertropicale observée au Brésil.  
*Arch. Méd. Nav.*, XIII, 1870.

## ANKYLOSTOMIASE

---

Urine copieuse, pâle et souvent alcaline. Albuminurie rare; d'après Sandwith, elle s'observe dans 8 0/0 des cas avancés. On a noté quelquefois de l'albumosurie. Il y a augmentation de l'indican, de l'urobiline et généralement hyperazoturie notable.

Lussana pense qu'il y a des toxines qu'on peut séparer en évaporant l'urine au B-M. à 60°-70° C. jusqu'à consistance sirupeuse, puis extrayant par l'alcool absolu. Le résidu de l'extraction dissous dans l'eau stérile est injecté sous la peau d'un lapin; cela produit une diminution des hématies, perte d'hémoglobine et de la poïkilocytose qui disparaissent en cessant les injections. Ces assertions ont été confirmées et controversées par différents auteurs.

---

## DIARRHÉES CHRONIQUES

### DES PAYS CHAUDS

Dans les urines, on a surtout signalé la diminution générale de l'urée, des phosphates, des chlorures (Bertrand et Fontan), comme d'ailleurs dans toutes les maladies où la nutrition est défectueuse. Par contre, l'acide urique est augmenté ainsi que l'acide oxalique, sous forme de sédiment d'oxalate de calcium.

Les corps aromatiques de l'urine (indol, scatol...) sont, le plus souvent, augmentés; l'indicanurie est surtout notable. Il y a fréquemment de l'urobilinurie et la réaction de Cammidge serait parfois positive (Castellani et Chalmer).

Comme type, voici une analyse faite par Harley et Goodbody, cités par Castellani et Chalmers :

|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| Volume .....                             | 1050 c.c. |
| Densité .....                            | 1012      |
| Urée .....                               | 16,80     |
| Acide urique .....                       | 0,80      |
| Ammoniaque .....                         | 0,44      |
| Acide phosphorique .....                 | 1,27      |
| Chlorure de sodium .....                 | 3,89      |
| Acide sulfurique total .....             | 1,47      |
| »                    »        alcalin    | 1,35      |
| »                    »        aromatique | 0,12      |

## CHAPITRE III

### MALADIES A PARASITES ANIMAUX

#### § 1<sup>er</sup> -- Du système circulatoire et lymphatique

---

#### FILARIOSE

---

Les urines des filariosiques ne présentent pas, à proprement parler, des modifications essentielles dans leur composition générale : on n'y relève pas de troubles appréciables des principaux éléments normaux, en dehors d'une complication antérieure ou surajoutée.

Il est naturel que les échanges nutritifs et le métabolisme général interorganique s'altèrent à la longue dans les états chroniques, lorsque les accès morbides se succèdent souvent ou par suite des lésions plus ou moins profondes que la maladie a pu produire.

Ce qui caractérise d'une façon particulière les urines filariosiques, c'est le passage du contenu des vaisseaux lymphatiques dans l'urine, donnant à celle-ci un aspect spécial, lactescent, autrement dit, chyleux.

Cette chylurie caractéristique sans être d'ailleurs pathognomonique, puisque l'on connaît des chyluries essentielles, non parasitaires, dites indigènes en Europe (Monvenoux, Loison et Léger, Vieillard, Patein etc...) ne se présente pas toujours au même degré; elle est parfois peu notable dans les formes lymphatiques et peut même faire complètement défaut, ce sont alors les formes purement hématuriques.

Nous avons suivi pendant près d'un an, un malade indigène dont les urines n'offraient comme caractère anormal qu'un faible sédiment de globules rouges du sang mélangés à de nombreux cristaux d'oxalate de calcium. Malgré les traitements variés auxquels le malade fut soumis, l'état des urines restait le même, lorsqu'un jour, nous avons pu observer incidemment dans le sédiment urinaire sangui- nolent quelques microfilaires vivants. Interrogé, le malade affirma n'avoir jamais observé de chylurie ou autre phénomène anormal.

D'après Classén, cité par Grall et Clarac, la maladie observée à la Réunion présenterait deux périodes : la première, caractérisée par l'hématurie simple, la deuxième, par la chylurie.

Souvent la seconde période manque et les malades après une ou plusieurs atteintes d'hématurie simple voient leurs urines revenir à l'état normal.

Ces mêmes auteurs disent :

« En résumé, il semble que la forme hématurique domine en Afrique et dans les îles et la forme chyleuse dans les autres pays. En Egypte, l'hématurie est habituelle; au Brésil on ne constate que la chylurie; à la Guyane et aux Antilles, l'hématurie est plus rare que la chylurie; le contraire, à la Réunion et à l'île Maurice. »

Nous ne contesterons pas les conclusions de ces éminents cliniciens quant à la distribution des formes hématuriques ou chyluriques de la filariose dans les différentes régions étudiées, nous n'avons ni expérience personnelle ni documents suffisants pour les infirmer; mais, pour ce qui concerne l'Egypte, en particulier, nous ne pouvons nullement y souscrire. A part quelques rares exceptions, tel le cas d'hématurie simple cité par nous, c'est toujours la forme chylurique que nous avons observée pendant plus de vingt ans de pratique. Il ne faut pas perdre de vue que si l'hématurie est fréquente en Egypte, elle est presque toujours liée à une affection bilharzienne.

La chylurie est donc le syndrome urinaire le plus fréquent et le plus caractéristique des états filariosiques. Tantôt la quantité de matière grasse éliminée avec l'urine est considérable, l'urine est chyleuse ou hémato-chyleuse s'il y a mélange de sang; quelquefois, elle est simplement hématurique. Les urines chyleuses ou hémato-chyleuses se prennent rapidement au sortir de la vessie, une demi-heure environ après la miction, en une gelée tremblotante rosé, rouge brillant ou jaunâtre. Plus tard, par le repos, le caillot se rétracte, l'urine se divise en trois portions bien distinctes : une couche supérieure formant une pellicule crémeuse, riche en granulations graisseuses; un liquide intermédiaire, une sorte de stratum épais, blanc laiteux dans lequel flotte le coagulum contracté; enfin, au fond, un sédiment rougeâtre ou grisâtre, formé par des hématies, des lymphocytes, des granulations graisseuses, des débris épithéliaux de la vessie et de l'urètre, parfois des cristaux d'oxalate de calcium, des phosphates terreux à l'état amorphe ou du phosphate ammoniaco-magnésien lorsque les urines ont subi la fermentation ammoniacale; enfin, le plus souvent, surtout dans les formes récentes avec hématurie, des embryons de filaire.

Lorsque la coagulation se produit dans la vessie même, il y a rétention d'urine et ce n'est qu'après quelques heures de souffrance que le coagulum se dissocie, la miction se produit et l'urine entraîne alors des petits caillots vermiculaires mêlés au liquide urinaire jaunâtre plus ou moins rosé.

La coagulation spontanée de l'urine hors de la vessie est le plus souvent, surtout lorsque l'urine se prend en une seule masse gélatiniforme, une entrave à l'examen détaillé de celle-là; aussi conseille-t-on de recevoir directement l'urine sur de l'oxalate de potassium pulvérisé ou du citrate de sodium qui, en précipitant les sels de calcium solubles, empêchent la formation de la fibrine à partir du fibrinogène.

En dehors de cet aspect spécial des urines filariosiques,

il y a peu à dire au sujet de la variation de leurs caractères physiques et chimiques. La quantité d'urine éliminée en 24 heures est généralement normale, quelquefois diminuée ou au contraire augmentée; on a même observé des véritables polyuries chyleuses atteignant 3 à 5 litres en vingt-quatre heures (Mackenzie, Grall et Clarac, etc....). La densité est très variable, plutôt abaissée par suite de l'albumine en général; la réaction ordinairement acide, parfois neutre ou même ammoniacale.

Les éléments organiques et minéraux ne sont habituellement pas bien modifiés; d'après E. Gérard, l'urée serait généralement diminuée.

Les modifications survenues dans l'équilibre normal des éléments urinaires nous ont toujours semblé provenir soit d'un état diathésique indépendant ou d'une affection surajoutée ou bien, dans les cas chroniques, des troubles des échanges nutritifs, amenés à la longue par l'intoxication parasitaire et l'anémie engendrée par la maladie elle-même.

Quant aux éléments anormaux, la présence de l'albumine vraie et de la graisse est constante; leur quantité est extrêmement variable, non seulement d'un cas à l'autre, mais dans les mictions successives du même malade.

### **Matières Protéiques**

*Sérine & Globuline.* — Ce sont les deux éléments albuminoïdes les plus constants dans les urines filariosiques; leur proportion relative est très variable et ne semble pas présenter un intérêt spécial. La quantité globale de l'albumine est aussi très inconstante. Patein a donné 2.60 gr. d'un mélange de sérine et de globuline; les urines du même malade étudiées par H. Pecker ont montré une variation de 1,9 gr. à 7,50 gr. par jour; dans nos cas personnels, nous avons trouvé des chiffres plus forts, allant jusqu'à 9 grammes environ en 24 heures.

*Acétoglobuline.* — Patein a, en outre, signalé dans ces urines filario-chyleuses la présence d'une albumine spé-

ciala acéto-précipitable qu'il décrit sous le nom d'*acétoglobuline*. Il l'obtient soit en acidulant par l'acide acétique l'urine traitée par la liqueur d'Adam ou bien directement de l'urine étendue de trois fois son volume d'eau et franchement acidulée par l'acide acétique; après vingt-quatre heures de repos, il filtre sur un filtre mouillé, lave le précipité et le dissout, en partie du moins, dans une solution de carbonate sodique; cette solution précipite par addition d'acide acétique ou par l'acide carbonique à saturation.

*Fibrine et fibrinogène.* — La fibrine se trouve tantôt toute formée dans les urines hémato-chyleuses à l'état de caillots plus ou moins considérables, parfois c'est du fibrinogène qui bientôt se transforme en fibrine, l'urine se prenant alors dans toute sa masse en une gelée tremblotante.

*Mucine, Nucléoalbumine.* — La mucine (Patein) et la nucléoalbumine (Guillaumin) ont été quelquefois observées dans les urines chyleuses.

*Albumose.* — Nous avons pu souvent reconnaître dans les chyluries parasitaires des albuminoïdes du groupe des *albumoses* dans des proportions variant de 1 gr. à 1,50 gr. par jour.

### Matière grasse

La matière grasse avec l'albumine sont, avons nous dit, les éléments essentiels de toute urine chyleuse.

On peut l'isoler soit en appliquant à l'urine le procédé classique éthéro-ammoniacal d'Adam, ou bien en épuisant le résidu de l'urine par l'éther anhydre. Pour l'étude chimique de la matière grasse, nous donnons la préférence à ce dernier procédé.

La composition de la matière grasse ainsi isolée est très inconstante; elle est constituée par des proportions variables de savon, d'acides gras libres et de corps gras

neutres. Son point de fusion, dans les déterminations faites par divers observateurs a été trouvé compris entre 23° et 32° C.

Tout cela démontre combien la composition de la matière grasse des urines chyleuses est variable, non seulement d'un individu à l'autre, mais chez le même patient entre deux mictions successives, entre les urines du jour et celles de la nuit, etc...

Il faut noter, d'ailleurs, que l'alimentation et le régime jouent un rôle très important dans les variations de la quantité et de la qualité de la graisse urinaire éliminée, comme cela a été démontré par les cliniciens et les biologistes.

Quant à la proportion de matière grasse trouvée, elle varie entre des limites assez étendues : 1 à 16 grammes dans les analyses de Patein; de 0,60 gr. à 6,10 gr. selon Pecker; de 5 à 7,5 fr. dans nos analyses personnelles. Du reste il n'y a point de règle à cela; elle dépend de l'individu lui-même, de sa nourriture, de l'heure de la miction, de l'âge de la maladie, de la période de décubitus relativement à la station debout et d'une foule de circonstances physio-pathologiques non déterminées.

De plus, il semblerait exister une relation inverse entre les proportions respectives de l'albumine et de la graisse dans ces urines chyleuses; lorsque l'albumine diminue, la matière grasse augmente et vice-versa de telle sorte que la somme de ces deux éléments pathologiques est à peu près constante (Chabrié, cité par E. Gérard). Cette assertion mérite d'être confirmée; en tous cas, l'albuminurie persiste plus longtemps que la lipurie et dans les urines dépourvues complètement de graisse, on peut décèler pendant quelque temps des traces d'albumine.

*Cholestérine.* — Dans une émission assez chargée de graisse, H. Pecker a dosé 190 mmgr. de cholestérine alors que dans les urines normales les chiffres trouvés ne dépasseraient pas 30 mgr. Comme il le dit d'ailleurs lui-même,

cela n'a rien qui puisse nous surprendre, puisque le sang et le chyle renferment environ 1,50 gr. par litre.

*Glucose.* — Le glucose est généralement absent dans les chyluries parasitaires, telle est, du moins, l'opinion de l'unanimité des auteurs. Personnellement, nous n'en avons point rencontré en quantité cliniquement appréciable. Patein, après défécation de l'urine par son réactif nitro-mercurique et ajoutant ensuite à cette dernière une petite quantité de liqueur bleue, est arrivé à en décèler plusieurs fois des traces notables.

Cette légère glucosurie, dûment constatée par Patein, ne constitue pas à proprement parler, un syndrome urinaire lié à la filariose; le glucose provient simplement du sang et du chyle mélangés à l'urine, et son taux varie nécessairement avec la proportion de ces deux éléments existant dans l'urine considérée.

A part ces éléments d'ordre pathologique, aucun autre composé anormal n'a été signalé dans la chylurie parasitaire, en dehors évidemment de toute complication concomitante.

A propos du passage du liquide chyleux dans la vessie, il est intéressant de signaler les expériences de Marion, effectuées dans le but de savoir si l'écoulement de l'urine chyleuse par le rein est uni ou bilatéral. Chez un sujet chylurique, ce savant chirurgien a constaté que : « l'urine » laiteuse provenait seulement du rein droit, l'urine du côté gauche étant absolument normale; la quantité de liquide « fourni par le rein droit était bien supérieure à 600 c. c. » seulement; la chose n'avait rien de surprenant étant « donné qu'à l'urine s'ajoutait un liquide extra-rénal »;

Quoiqu'il en soit, l'aspect des urines filariennes varie non seulement chez les différents malades, mais chez le même malade d'une miction à l'autre. Tantôt les urines sont normales durant la journée et chyleuses ou hémato-chyleuses seulement, le matin; d'autres fois, c'est tout à fait l'inverse; dans d'autres cas, l'urine est rosé ou rou-

géâtre ou bien toute blanche et laiteuse. Il arrive aussi que l'urine est blanche le matin et rougeâtre le soir, et vice-versa. Il existe à cet égard une extrême variété non seulement chez les divers malades, mais aussi chez le même malade sous des influences variées dont le mécanisme ne nous est pas toujours connu.

Cette chylurie est ordinairement intermittente, procédant par accès plus ou moins distancés et plus ou moins longs; certains malades n'ont vu qu'un seul accès de courte durée et n'ayant pas récidivé depuis plusieurs années; dans d'autres cas, elle se continue indéfiniment sans interruption pendant de longues années. La durée de la rémission est très variable, elle va de quelques jours à quelques mois, voire même à plusieurs années. Brusquement à la suite d'émotion, de fatigue etc., l'attaque survient à la grande surprise du patient qui se croyait guéri.

Diverses causes influent sur le retour de ces accès chyluriques; parmi celles que l'on connaît, il faut citer le genre d'alimentation (les mets épicés surtout), les influences morales (chagrin, émotion...), le surmenage physique et intellectuel, l'alcoolisme et certaines infections intercurrentes.

Toute chylurie, avons nous dit dès le début, n'est pas forcément de nature filariosique; aussi il importe pour chaque cas de rechercher dans les urines laiteuses les embryons de filaire. Dans les formes hémato-chyleuses et dans les premières attaques, on peut facilement décèler à l'examen microscopique la présence de microfilaires soit dans le sédiment de l'urine centrifugée soit en écrasant un lambeau de caillot fibrineux entre deux lames de verre; on peut ainsi voir assez souvent entre les faisceaux de fibrine coagulée des filaires embryonnaires plus ou moins actives. Au moment de la miction, l'urine contient quelquefois de petits flocons rougeâtres mesurant 1 à 2 m/m de diamètre environ; ces petits amas sont souvent constitués par des microfilaires et peuvent être avantageusement utilisés pour la recherche de ces parasites. Malheureusement, lorsque

l'urine se prend en masse gélatiniforme ces petites agglomérations sont englobées dans le caillot fibrineux et l'on risque parfois de ne pas rencontrer de microfilaires dans le dépôt de l'urine. On peut éviter, avons-nous déjà dit, la formation de ce caillot fibrineux hors de la vessie en recevant directement l'urine émise sur de l'oxalate de potassium ou le citrate de sodium; cette technique peut rendre de réels services surtout lorsque l'urine contient de rares parasites.

Il faut se rappeler, en outre, qu'on trouve plus de microfilaires dans les urines des premières attaques que dans celles des attaques suivantes et plus facilement dans les formes hémato-chyluriques que dans les chyluries simples. On ne trouve pas d'ailleurs d'hématies dans les urines chyleuses des malades depuis longtemps atteints.

La diminution et la rareté même des microfilaires dans les urines chyleuses, tiennent, selon Grall et Clarac, à ce que : « dans les premiers accès la rupture des lymphatiques s'est produite à un point où les parasites s'étaient accumulés; une fois cette première décharge faite, les embryons deviennent nécessairement plus clairsemés et passent au fur et à mesure dans les urines où on ne les retrouve pas toujours. Les vaisseaux rupturés finissent par se fermer et une nouvelle accumulation de parasites peut ainsi se produire. Ces faits permettent d'expliquer pourquoi les parasites n'existent pas ou ne paraissent pas exister dans certaines urines chyleuses; c'est surtout dans les cas anciens que les recherches sont négatives ».

Les observations ci-dessus des deux éminents cliniciens, très judicieuses d'ailleurs, ne surprennent pas ceux qui ont eu souvent l'occasion d'examiner minutieusement des urines franchement chyleuses (avec microfilaires présents dans le sang) sans réussir à retrouver ces parasites dans le sédiment ou dans le caillot fibrineux convenablement dissocié.

Pour ce qui est de notre expérience personnelle nous avons rarement trouvé de nombreux embryons de filaire dans les cas positifs avérés; c'est le plus souvent par

individus clairsemés que nous les avons retrouvés dans les urines chyleuses. Nous faisons les mêmes restrictions quant à la présence des microfilaires dans le sang des malades en Egypte; malgré la mise en pratique de toutes les précautions recommandées dans ce but, nous avons toujours vu un nombre minime d'embryons; certains cas étaient sûrement très récents, les autres très probablement anciens ou d'une forme si légère que l'attention des patients ne s'est éveillée que lorsque les phénomènes morbides ont pris une intensité plus considérable.

A l'examen microscopique ce parasite apparaît sous la forme d'une anguille transparente, presque incolore, mince, grêle, très mobile; ses mouvements rapides déplacent sans cesse les éléments qui l'entourent dans la préparation. Il mesure 250 à 300  $\mu$  de long et 7 à 8  $\mu$  de large. L'extrémité céphalique est arrondie, elle est suivie d'un corps d'abord cylindrique, lequel s'amincit régulièrement à partir du dernier sixième de la longueur pour se terminer en pointe effilée.

Le corps central du ver est enveloppé d'une gaine distincte, hyaline, sans structure, trop large pour le corps, donnant l'impression, dit Da Costa, du ponce d'un gant d'adulte sur le petit doigt d'un enfant.

A un grossissement plus fort, on peut généralement observer, par un examen attentif, au niveau de la portion céphalique, des mouvements alternatifs assez réguliers de projection et de rétraction, dus à ce qu'une sorte de prépuce délicat à six dentelures, formant collerette à ses lèvres, couvre et découvre alternativement l'extrémité céphalique. Dans certaines circonstances aussi, on peut observer l'existence d'un rostre filamenteux animé de mouvements brusques de projection et de rétraction.

La microfilarie présente en outre, des taches, une située derrière la tête, triangulaire, ayant la forme d'un V; l'autre, plus petite, placée au-dessous de la queue du parasite.

C'est surtout dans les formes hémato-chyluriques que

l'on observe les caractères ci-dessus signalés; le ver peut se conserver vivant pendant deux à trois jours sur la préparation; il n'en est pas toujours ainsi et l'on trouve parfois la microfilaire dépourvue de tout mouvement, d'une teinte jaunâtre claire; son corps a perdu le semblant de sa structure homogène; il est criblé d'un pointillé dû à des granulations plus ou moins grossières.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

- CASSIEN, — Etude de l'hématurie chyleuse, d'après des observations recueillies à Salazie.  
Thèse Montpellier, 1870.
- CREVAUX J. — De l'hématurie chyleuse ou graisseuse des pays chauds.  
Thèse Paris, 1872.
- JUVENOT FR. — Recherches sur l'hématurie endémique dans les climats chauds et sur la chylurie.  
Thèse Paris, 1853.
- KIRSMAECKER. — *Zeutr, f. inn, Méd.* N° 47, 1907.
- LUDKE, — *Munch. Méd. Woch.*, N° 26, 1908.
- MARION. — *Médecine Moderne*, 8 janvier, 1910.  
» Leçons de chirurgie humaine, Paris, 1912.
- PATEIN G. — Contribution à l'étude des liquides pathologiques d'apparence chyleuse. Urines chyliformes.  
*Journ. Pharm. & Chim.*, t. XVI, N° 8 & 9, 1917.
- PECKER H. — Les urines chyleuses dans la filariose.  
*Journ. Pharm. & Chim.*, t. XVI, N° 5 Septembre, 1917.
- SALKOWSKI. — *Berlin. Klin. Woch.*, N° 2, 1907.
- VOIT. — *Deutsch. Med. Woch.*, N° 50, 1909.

**Analyse de deux urines filariosiques l'une (A) très récente,  
l'autre (B) datant de plusieurs années, par J. Khouri.**

**CHYLURIE FILARIENNE**

|                                                  | URINE A                       | URINE B                |               |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------|
|                                                  | 1000 c.c.<br>en 24 heures     | 1100 c.c.<br>par litre | En 24 heures  |
| Volume en 24 heures.....                         |                               |                        |               |
| Azote total.....                                 | 5,200 gr.                     | 8,107                  | 8,917         |
| » de l'urée .....                                | 4,970                         | 7,857                  | 8,642         |
| » ammoniacal.....                                | 0,969                         | 0,782                  | 0,860         |
| Urée.....                                        | 10,672                        | 16,823                 | 18,505        |
| Acide Urique .....                               | 0,514                         | 0,791                  | 0,871         |
| Acidité en liq. alcal. normale...                | 26 c. c.                      | 54 c. c.               | 59, 1/2 c. c. |
| Chlorures (ClNa).....                            | 8,775 gr.                     | 17,550 gr.             | 19,305 gr.    |
| Phosphates (P <sup>2</sup> O <sup>5</sup> )..... | 1,300                         | 1,500                  | 1,650         |
| Sérine.....                                      | 7,500                         | 4,400                  | 4,840         |
| Globuline.....                                   | 2,960                         | 3,700                  | 4,070         |
| Albumose.....                                    | 1,475                         | 0,970                  | 1.067         |
| Nucléoalbumine .....                             | Néant                         | Néant                  | —             |
| Glucose.....                                     | »                             | »                      | —             |
| Matière Grasse.....                              | 7,500                         | 5,280                  | 5,808         |
| Bile... ..                                       | Néant                         | Néant                  | Néant         |
| Urobiline.....                                   | »                             | »                      | —             |
| Indol.....                                       | Assez                         | »                      | —             |
| Hémoglobine.....                                 | Néant                         | »                      | —             |
|                                                  |                               |                        |               |
| Rapport                                          | Az. Urée                      |                        |               |
|                                                  | Az. Total                     | 78                     | 88            |
|                                                  | NH <sup>3</sup>               |                        |               |
| »                                                | Az. Total                     | 18,6                   | 9,6           |
| »                                                | a. Urique                     |                        |               |
| »                                                | Az Total                      | 9,9                    | 9,7           |
| »                                                | a. Urique                     |                        |               |
| »                                                | Urée                          | 4,8                    | 4,6           |
| »                                                | Cl. T.                        |                        |               |
| »                                                | Az. Total                     | 102                    | 122           |
| »                                                | P <sup>2</sup> O <sup>5</sup> |                        |               |
| »                                                | Az. T.                        | 25                     | 18,5          |

## CHAPITRE IV

### MALADIES DE NATURE INDÉTERMINÉE

#### BERIBERI

---

La composition de l'urine dans le béribéri est très variable; ces variations tiennent d'une part aux différentes formes observées et pour le même cas au stade de la maladie pendant lequel l'analyse a été faite. Cela explique les contradictions que l'on rencontre chez les auteurs qui se sont occupés de l'urologie du béribéri.

D'une façon générale, on observe une forte diminution de la quantité d'urine émise; celle-ci peut tomber à 40-30 c.c. en 24 heures (Scheube); parfois il y a suppression complète dans les formes franchement hydropiques; dans certains cas, l'anurie a été constatée dans les formes aiguës pernicieuses de béribéri sec (Wurtz et Thiroux).

Au moment de la disparition de l'œdème ou des épanchements séreux, il se produit une véritable crise polyurique qui coïncide avec une amélioration de l'état du patient (Scheube, Castellani et Chalmers).

Les urines sont acides; les éléments normaux présentent de grandes fluctuations, tantôt augmentés et tantôt très abaissés. On admet généralement la diminution de l'urée, de l'acide urique, des phosphates et des chlorures et de l'ensemble des matériaux solides.

L'albuminurie est, de l'avis de tous les auteurs, très rare; et, quand elle existe, elle coïncide presque exclusivement avec des cas aigus et graves; certains même ne l'ont jamais rencontré (Le Dantec).

On peut dire que les fonctions rénales ne sont pas habituellement modifiées dans le béribéri; il n'y a pas à proprement parler une lésion profonde en cause. Quant aux signes de congestion et de troubles fonctionnels du rein, ils s'expliquent par le rôle important de l'élimination dévolue à cet organe dans une affection où l'hydropisie généralisée domine la scène (Dr. Hébrard).

L'absence habituelle d'albumine relevée par les auteurs constitue un signe important de diagnostic différentiel.

Le glucose n'a jamais été observé; on a signalé une augmentation notable de l'indoxyle urinaire (Baïze, Castellani et Chalmers).

---

## PELLAGRE

---

*Urologie.* — Urine ordinairement normale ou presque normale; des modifications appréciables doivent être considérées comme dues à des complications (Castellani et Chalmers).

---

## CHAPITRE V

### MALADIES GRANULOMATEUSES

---

#### LEPRE

---

L'urologie de la lèpre est encore à faire; les quelques observations que l'on trouve dans les ouvrages classiques, se rapportent surtout à des points bien déterminés parmi lesquels la toxicité occupe le premier rang. On a signalé aussi d'une façon spéciale l'augmentation relative des sulfo-éthers.

Brinton, de Rio de Janeiro, a isolé de l'urine deux ptomaïnes, l'une associée à la choline, l'autre à la muscarine.

L'albuminurie semble être assez fréquente; elle aboutit parfois à la néphrite chronique.

A. Calabresi a décélé dans les urines des lépreux néphritiques le bacille spécifique de Hansen.

La toxicité urinaire a été étudiée par d'assez nombreux cliniciens français et italiens. Leurs conclusions sont loin d'être d'accord à l'heure actuelle.

Pischella, dès 1893, prétendait que les urines des lépreux étaient hypertoxiques et que cette hypertoxicité était en rapport avec la gravité, la durée et la période de la maladie.

Les travaux ultérieurs de Calderone, de Châtinière et de Carrière tendent à démontrer plutôt l'hypotoxicité des urines lépreuses.

Thorel, de l'ensemble de ses études expérimentales, rapporte d'intéressantes observations d'après lesquelles il n'y a pas de différence nette entre les urines des lépreux

et des sujets sains quant à la toxicité; il n'y a pas non plus de variations appréciables chez les lépreux eux-mêmes aux différents stades de la maladie. Pour ce même auteur, les résultats de l'expérience sont notablement influencés par la technique de l'injection intraveineuse et aussi par la résistance individuelle.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

- BABES. — Rapport sur la lèpre.  
*C-R. 1er Congr. Médic. du Caire*, 1902.
- CALABRESE A. -- Sulla presenza dei bacilli di Hansen, nelle urine d'un leproso affetto di nefrite.  
*Lav. Cong. Intern. Med.*, Roma, 1898-1899.
- CALDERONE C. — Tossicità dell'urina e del sangue dei leprosi.  
*Gior. Ital. Malat. Ven.*, Milano, 1897.
- CARRIERE G. — Toxicité urinaire dans la lèpre.  
*C-R. Soc. Biol.*, IV, Paris, 1897.
- CHATINIÈRE H. — Expérience sur la toxicité de l'urine des lépreux tuberculeux.  
*Ann. Dermat. & Syph.*, Paris, 1895.
- HALLOPEAU H. — Lèpre.  
Traité de Brouardel et Gilbert.
- MARCELLO E. — Sulla tossicità del siero di sangue e dell'urina dei leprosi.  
*Rass. Inter. di Med. Mod.*, Catania, 1902-03.

- THOREL E. — Alcune osservazioni cliniche e sperimentale sulla tossicità dell'urina dei leprosi. *Gior. Ital. di Malatt. Ven.*, Milano, 1895.
- 

## VERRUGA DU PEROU

---

A la période d'invasion, l'urine est rare, rouge, sédimenteuse, contenant beaucoup de phosphates quelquefois de l'indol et de l'albumine. Le taux de l'urée est abaissé.

---

## CHAPITRE VI

### MALADIES GÉNÉRALES DE LA NUTRITION

---

L'étude des maladies générales de la Nutrition (maladies par ralentissement de la nutrition, diathèses diverses etc...) dans les contrées chaudes n'a fait l'objet, à notre connaissance, d'aucune publication importante. Aucune mention n'en est faite dans les traités classiques les plus récents. Ces états morbides, à vrai dire, ne sont pas particuliers aux pays chauds; on les rencontre dans toutes les zones, sous tous les climats, et c'est la raison pour laquelle leur étude a été totalement négligée.

Toutefois, si l'on considère les conditions spéciales sous lesquelles ces maladies évoluent dans les contrées tropicales, conditions dues aux modifications du milieu interne et aux agents physiques extérieurs, on trouve un intérêt certain à relever les variations qui sont l'aboutissant de ces diverses influences. L'action continue des hautes températures finit par porter une atteinte fâcheuse sinon morbide aux fonctions si variées de l'organisme et rendre ce dernier dans un état de réceptivité spéciale et d'infériorité relative pour s'opposer à l'invasion des germes extérieurs et pour se débarrasser des toxines endogènes et exogènes dont l'accumulation menace la marche normale de la machine physiologique.

Les cliniciens ont décrit, entre autres, un foie tropical, ne peut-on pas en dire autant des autres organes essentiels, tous liés solidirement l'un à l'autre par des fonctions qui se continuent et se complètent dans un plan déterminé? C'est dire, en un mot, que dans ces contrées chaudes, les échanges nutritifs s'accomplissent suivant des données dif-

férentes de celles des pays froids et présentent ainsi des variations que l'analyse des principales humeurs et excré-tions permet de mettre en évidence.

Mais les agents physiques ne sont pas seuls à influen-cer le métabolisme général dans les pays chauds; il y a lieu de tenir compte aussi, comme il est de règle d'ailleurs, du genre de vie, de l'activité, des mœurs, et surtout de la nature de l'alimentation.

Ainsi comprise, la connaissance de ces maladies de la Nutrition prend une extension tellement considérable qu'elle peut difficilement se prêter à une étude d'ensemble; elle ne peut se faire que pour des régions délimitées, présentant une homogénéité relative quant aux différentes influences qui agissent sur la physiologie générale de la Nutrition.

En conséquence, nous nous contentons de marquer, en passant, la place assignée à ces affections diathésiques, en attendant qu'elles soient l'objet de recherches dignes d'être mises au jour.

---

## DEUXIEME PARTIE

---

# RECHERCHE ET ÉLIMINATION

DES

PRINCIPAUX MÉDICAMENTS

UTILISÉS DANS LES MALADIES TROPICALES

---

## CHAPITRE I

# ARSENIC

---

Depuis les remarquables travaux du professeur A. Gautier sur l'arsenic organique et de sa recherche spéciale, les moyens de détection se sont multipliés d'une façon tellement considérable que les limites assignées à cet opuscule ne permettent même pas de les résumer ici. De tout ce qui a été écrit sur ce sujet, il nous suffit de dire que parmi ces nombreuses méthodes, les unes recherchent directement l'arsenic, qu'il soit à l'état minéral ou noyé dans une gangue organique, d'autres plus sûres et naturellement plus laborieuses consistent à libérer l'arsenic de la molécule organique avant de le soumettre aux différents réactifs spéciaux. Les unes ou les autres sont employées de préférence suivant le cas, le corps à examiner et le but que l'on se propose. Il va sans dire que pour les recherches délicates et lorsque la proportion d'arsenic soupçonné est minime, la destruction de la matière organique s'impose si l'on ne veut pas encourir le risque d'avoir des résultats peu probants ou même fantaisistes. Pour l'urine en particulier, on peut s'adresser aux

procédés cliniques plus rapides et plus commodes s'il s'agit d'une recherche purement qualitative et approchée, quitte à faire des recherches plus minutieuses en détruisant au préalable la gangue organique, si l'on veut suivre rigoureusement l'élimination de l'arsénic par l'émonctoire rénal.

Toutefois, nous avons hâte de mettre en garde le praticien contre l'emploi de certains réactifs dits cliniques qui, dans bien des circonstances, conduisent à des résultats erronés. Nous les signalerons chemin faisant en exposant très brièvement les principaux moyens de recherche de l'arsenic dans les urines et terminant ce chapitre par une liste bibliographique des publications relatives à ce sujet, renvoyant ainsi aux travaux originaux ceux qui s'intéressent plus spécialement à cette importante question.

## RECHERCHE QUALITATIVE

---

### § 1<sup>er</sup> — Procédés de recherche directs

---

#### (a) Méthodes biologiques

*Procédé de Gosio.* — En principe, on ensemeence sur un milieu organique alimentaire mélangé à la matière suspecte certains champignons le *Penicillium brevicaulis* en particulier. On peut stériliser séparément ou ensemble le milieu (pomme de terre, mie de pain, etc...) et le produit suspect; en ensemeence ensuite à 36-37° c. La réaction commence après quelques heures et est complète après vingt-quatre heures: il se dégage un gaz d'odeur alliagée caractéristique.

Galli Valério a utilisé ce procédé pour mettre en évidence l'atoxyl; avec des doses de 0,01 gr. à 0,00125 gr. d'atoxyl. il a pu constater nettement une odeur alliagée.

Le sélénium et le tellure dégagent dans les mêmes conditions des gaz odorants: le sélénium, une odeur alliagée; le tellure, une odeur de mercaptan. Dans ces cas, il y a lieu de faire une recherche spéciale de ces corps.

(b) *Méthodes chimiques*

1°) La réaction de Bettendorf est sensible et peut rendre de grands services. Au liquide suspect on ajoute HCl conc., une solution concentrée de  $\text{Sn Cl}_2$  et une lame d'étain on chauffe légèrement; en présence de l'arsenic, il se fait une coloration ou un précipité brun. On peut ainsi décéler 0,03 mgr. dans 1 c.c. de liquide.

A. Ferraro et A. Carobbio chauffent le liquide suspect dans un tube pendant dix à douze secondes avec une lame d'étain et 10 à 12 gouttes de HCl conc. : coloration brun rouge intense pour des doses de 0,0005 gr. Ces mêmes auteurs auraient obtenu des colorations appréciables pour des doses inférieures à 0,000005 gr.

De Jong emploie le réactif suivant :

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| $\text{SnCl}_2$ ..... | 25  |
| Ether sulf. ....      | 100 |
| HCl .....             | 20  |

Il décante le liquide clair, ajoute v. é. au liquide suspect et chauffe une minute à 40° C. : 0,02 mg. d'arsenic seraient sûrement décelés par l'apparition d'un anneau brun rouge à la séparation des deux liquides.

Vitali différencie par ce procédé, à chaud, l'arrhénal du cacodylate de sodium. Avec le cacodylate, on obtient des fumées blanches d'odeur alliée; on n'obtient rien avec l'arrhénal. En continuant à chauffer, on a dans la portion froide du tube, un sublimé blanc qui devient jaune citrin; cette couleur se communique au liquide qui se trouble par refroidissement en conservant la couleur jaune, mais qui devient rouge brun si l'on continue à chauffer, tandis que le sublimé passe au rouge, au violet et enfin au brun.

2°) On peut, par l'appareil de Marsh, rechercher directement certains composés organiques. C'est ainsi que Vitali différencie l'acide cacodylique de l'arrhénal.

L'acide cacodylique (en l'absence de  $\text{PtCl}_4$ ) donne des fumées blanches dans l'éprouvette (flacon producteur d'H) et odeur marquée d'oxyde de cacodyle; l'H à sa sortie de l'appareil produit sur une bande de papier imprégné de nitrate d'argent ammoniacal une coloration rouge brun comme le Kermès minéral (sensible à 0,0001 d'acide cacodylique). On obtient des anneaux et des taches d'arsenic comme pour les composés minéraux.

L'arrhénal, dans les mêmes conditions, ne donne ni fumées blanches, ni odeur appréciable de cacodyle, mais un anneau d'arsenic métalloïdique.

Mais, si l'on ajoute dans l'appareil du  $\text{PtCl}_4$  pour activer la réaction, l'acide cacodylique et l'arrhénal ne donnent plus ni taches ni anneaux et l'on peut par ce procédé savoir si ces deux composés étaient ou non mélangés d'arsenic minéral. De plus en présence de l'arrhénal, le liquide du flacon producteur d'H prend une teinte vert jaunâtre; puis, plus tard, dans la partie supérieure du flacon, il se forme une légère couche de substance blanche qui, après la cessation du courant d'H, prend de haut en bas une coloration rouge; cette substance rouge est insoluble dans l'eau et se dissout dans l'acide nitrique en se décolorant.

Pour l'urine en particulier, Vitali acidifie ce liquide par de l'acide tartrique. évapore à sec, épuise par l'alcool à 90°, distille l'alcool, filtre la liqueur aqueuse résiduelle, évapore à sec, reprend par l'alcool anhydre, évapore à sec, reprend par un peu d'eau, filtre et soumet le liquide aqueux à l'appareil de Marsh comme il est indiqué plus haut.

3°) Bougault a recommandé le réactif suivant :

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| Hypophosphite de sodium ..... | 200      |
| Eau distillée .....           | 20       |
| HCl à 1.17 .....              | 200 c.c. |

on sépare  $\text{NaCl}$  par décantation.

A 1-2 c.c. du liquide à essayer, on ajoute 5 c.c. du réactif et on chauffe 1/2-1 heure au B.M. bouillant; en présence

de traces d'arsénic (1/50<sup>me</sup> de milligr. d'As<sup>2</sup>O<sup>3</sup>), on obtient une coloration ou un précipité brun. Si au mélange on ajoute une à deux gouttes de solution d'Iode N/10, la réaction devient plus sensible (1/200<sup>ème</sup> de mgr. d'As<sup>2</sup>O<sup>3</sup>) et s'effectue à froid. On peut ainsi décèler directement les cacodylates alcalins, l'arrhénal et l'atoxyl.

Ce réactif, par sa simplicité et sa rapidité d'action serait vraiment précieux pour la recherche directe de l'arsenic minéral ou à l'état organique, s'il n'était entaché d'une foule de causes d'erreurs. Barthe a, le premier, remarqué qu'il était réduit par les laits de femme, d'ânesse, de vache et par l'urine normale de l'homme. R. Guyot a étudié, depuis, l'action de certains composés hydrocarbonés sur ce réactif; il a observé, en effet, que cette réduction de l'acide hypophosphoreux est due aux produits aldéhydiques des sucres (sauf le formol), toutes les substances renfermant des matières sucrées (glucose, lévulose, amidon, dextrine, glycogène, gomme), de l'alcool éthylique, la paraldéhyde, certains dérivés synthétiques du glucose, des protéines (albumine de l'œuf, caséine...), l'urine normale, même après défécation par l'acétate de plomb, etc. tous ces corps donnent, avec le réactif de Bougault, une coloration brune plus ou moins foncée et même un précipité.

Ainsi R. Guyot conclut avec le professeur Barthe qu'il ne faut se servir de ce réactif qu'en l'absence de matières organiques.

4°) La réaction de Bressanin, basée sur l'insolubilité du triiodure d'arsenic jaune en liqueur sulfurique ou chlorhydrique permet de caractériser rapidement les composés arsénicaux de nature minérale ou organique. Pour ces derniers, on dissout la molécule organique dans SO<sup>2</sup>H<sup>2</sup> D. 1, 53 (45° B°) et l'on ajoute quelques gouttes de solution d'iodure de potassium à 10 0/0; si l'acide a une concentration supérieure il y a de l'iode libre que l'on fait disparaître par quelques gouttes d'hyposulfite de sodium; il se produit un précipité caractéristique de triiodure d'arsenic. Bressanin a

obtenu des précipités avec le cacodylate de sodium (rouge vineux), l'atoxyl (brun), l'arrhénal (jaune) mais point avec le 606. D'autre part, Barthe a eu une précipitation avec tous les composés arsénicaux organiques thérapeutiques (cacodylates, arrhénal, atoxyl, arsacetine, hectine, énéso, 606, néosalvarsan); ces précipités sont toujours, d'après lui, de même couleur et ne peuvent pas servir à différencier les molécules organiques.

5°) Enfin, il est certaines réactions spéciales qui ont été préconisées pour rechercher directement le 606 et le néosalvarsan.

Voici comment le Docteur Abelliñ recherche le salvarsan. Il acidifie 6 à 8 c.c. d'urine par 5 à 6 gouttes de HCl dilué, puis ajoute 3 à 4 gouttes d'une solution de nitrite de sodium à 3.5 0/0; il se fait en présence du salvarsan une fluorescence jaune verdâtre; si l'on ajoute alors au mélange quelques gouttes de solution de résorcine à 10 0/0, alcalinisée avec du carbonate sodique, on obtient une coloration rouge nette. En ajoutant avec précaution la solution résorcinée alcaline, l'anneau de séparation des deux liquides est colorée en rouge. En l'absence du salvarsan l'urine se colore en jaune.

Avec le réactif d'Erhlich (acide sulfanilique et nitrite sodique), l'urine des malades traités par le salvarsan prend une teinte rouge brun qu'il ne faut pas confondre avec la diazoréaction.

L'atoxyl donnerait les mêmes réactions, mais moins intenses.

Récemment Dénigès et Labat ont signalé des réactions spéciales pour caractériser le salvarsan et le néosalvarsan en solution dans l'eau. Voici le résultat que nous ont donné les urines non concentrées des malades traités par l'un ou l'autre de ces composés.

a) 5 c.c. d'urine additionnée de 1/2 c.c. d'eau oxygénée 10-12 v. et 1/2 c.c. d'ammoniaque, puis une goutte de solu-

tion de sulfate de cuivre à 4 0/0; coloration vert bouteille qui devient rouge par HCl.

b) 5 c.c. d'urine plus une goutte de sol. officinale de perchlorure de fer : teinte violacée non caractéristique;

c) avec l'eau de brome, pas de changement appréciable;

d) avec le réactif résorciné de J. Abelin : coloration rouge;

e) le réactif sulfanilique d'Erlich y développe une coloration rouge sans la mousse rosée.

---

## § 2<sup>me</sup> — Procédés de recherche de l'arsenic libéré de la gangue organique

Ainsi que nous l'avons dit au début du paragraphe précédent, la recherche rigoureuse de l'arsenic, sous ses différentes formes, ne peut se faire qu'après séparation de la gangue organique; ainsi isolé, l'arsenic peut être sûrement décélé et facilement dosé par les procédés que nous allons décrire plus loin. Le succès des opérations ultérieures dépend de la destruction de la substance organique, lorsque celle-ci est faite de façon à libérer entièrement l'arsenic avec le moins de perte possible. C'est dire que tous les procédés signalés par les auteurs, et ils sont nombreux et variés, ne sont pas également efficaces et le choix s'impose s'il s'agit de rechercher et surtout de doser des traces infinitésimales d'arsenic.

Quoiqu'il en soit, toutes ces méthodes de destruction se ramènent à deux principaux chefs; tantôt on a recours aux agents physiques (chaleur, électricité...), le plus souvent, on se sert de réactifs chimiques.

---

## MÉTHODES DE DESTRUCTION DE LA MATIÈRE ORGANIQUE

### 1° *Procédés physiques.*

G. Bertrand emploie la bombe calorimétrique de Berthelot; la substance organique est brûlée intégralement en vase clos, en présence de l'oxygène pur, obtenu par électrolyse de l'eau.

Thorpe, Carlson, Gasparini se servent du courant électrique. Ce dernier oxyde la matière organique par un courant de trois à quatre ampères (8 à 16 volts) en présence d'acide nitrique de densité 1,42; l'oxydation dure de quelques heures à 1 ou 2 jours et s'effectue dans un appareil spécial imaginé par l'auteur.

Miorandi a modifié le procédé Gasparini : il remplace l'acide nitrique par le perhydrol ( $H_2O_2$  à 30 0/0) ou le sulfate acide d'ammonium en solution à 60 0/0 avec un courant plus faible. La destruction atteindrait avec le dernier réactif surtout 93.6 0/0 (courant 3 ampères, 75).

### 2° *Procédés chimiques.*

Les procédés chimiques sont bien plus variés, moins coûteux et plus facilement utilisables en pratique.

Un des plus anciens et des plus recommandables est certainement celui qui a été magistralement exposé par le Professeur A. Gautier, avec les modifications qui y ont été apportées par différents auteurs. On sait que cette méthode consiste, dans ses grandes lignes, à oxyder la matière organique par un mélange d'acide azotique et d'acide sulfurique, systématiquement ajouté.

G. Bertrand a modifié la technique du professeur A. Gautier de façon à opérer plus complètement cette destruction avec le moins d'acides possible. Il emploie, dès le début

de l'attaque, un mélange d'acide azotosulfurique ( $\text{SO}^4\text{H}^2$  1 p. +  $\text{NO}^3\text{H}$  9 p.) en quantité double du poids supposé de la substance sèche, il chauffe avec précaution et addition du mélange acide de temps en temps, jusqu'à obtention d'une masse brune ressemblant à du cirage. Il reprend cette masse par 250 c.c. d'eau environ, filtre et au liquide filtré il ajoute quelques centimètres cubes de  $\text{SO}^2$  pour réduire l'acide arsénique en acide arsénieux, puis concentre à un volume de trois à quatre fois le poids de la substance attaquée. Le liquide couleur vin de malaga ainsi obtenu est alors traité par un courant lent de  $\text{H}^2\text{S}$  pendant plusieurs heures et abandonné dans un récipient bouché à l'éméri jusqu'au lendemain. On filtre, le précipité obtenu est lavé à l'eau saturée de  $\text{H}^2\text{S}$ ; au moyen d'une pipette on l'arrose avec de l'ammoniaque diluée et tiède; la solution est évaporée à sec, puis attaquée par 1 à 2 c.c. du mélange azotosulfurique plus 2-3 gouttes d'acide sulfurique pur. On reprend par l'eau, filtre, lave et évapore la solution d'abord au B.-M. puis à feu nu jusqu'à commencement de dégagement de vapeurs blanches; on verse alors 1 c.c. d'acide nitrique fumant, évapore, recommence deux à trois fois cette opération, s'il le faut, jusqu'à obtention d'un liquide incolore ou presque incolore qu'on étend d'un peu d'eau et qu'on introduit alors dans l'appareil de Marsh.

En dehors de la purification des réactifs sur laquelle insiste G. Bertrand, notamment pour la recherche des traces d'arsenic, les nombreuses variantes proposées à cette méthode classique, résident soit dans la nature du liquide d'attaque (addition au mélange acide de sulfate acide de potassium proposé par Pouchet, de permanganate potassique préconisé par Villiers et Dénigès...), soit dans la marche générale des diverses opérations successives ou dans l'emploi d'appareils spéciaux pour l'attaque.

Nous renvoyons aux mémoires originaux pour tous ces détails techniques, en retenant comme recommandables, le procédé classique Gautier-Bertrand et les variantes dérivées de Meillère (Bertrand-Pouchet) et de Dénigès au permanganate.

Tous ces procédés plus ou moins modifiés sont généralement longs et laborieux; en clinique, on a souvent besoin de procédés plus rapides bien que moins rigoureux. Aussi a-t-on publié, depuis, un grand nombre de procédés très variés, dont quelques uns méritent d'être appliqués.

Avant d'en esquisser rapidement les points fondamentaux, nous reproduisons deux moyens expéditifs et sans perte aucune d'arsenic, récemment publiés.

A. Gautier et Clausman chauffent la substance à 300° C. jusqu'à boursofflement et foisonnement, la broient avec 2-3 0/0 de son poids de CaO qu'on éteint avec un peu d'eau. On chauffe au moufle à température modérée dans une capsule basse à fond plat; après refroidissement, on pulvérise, on reprend par l'eau acidulée par quelques gouttes d'acide sulfurique, on filtre, on lave et concentre jusqu'à dégagement de fumées blanches, étend de 8-10 v. d'eau et l'on passe à l'appareil de Marsh.

O. Billeter, d'autre part, évapore 100 c.c. d'urine à consistance sirupeuse après alcalinisation par le carbonate sodique; il ajoute ensuite deux grammes de perchlorate de potassium et quatre grammes de sulfate de potassium pulvérisés. On dessèche à l'étuve à 120°, on introduit la masse par petites portions dans un creuset de platine qu'on chauffe au rouge sombre avant chaque nouvelle addition; finalement, on chauffe plus fortement jusqu'à fusion tranquille. Le résidu est distillé avec HCl dans un appareil spécial, séparant ainsi l'arsenic, à l'état de chlorure, des autres métaux.

La calcination avec les oxydes terreux (CaO, MgO.) suivie ou non par une attaque à l'acide nitrique, est rapide et suffisante dans quelques cas. Monthulé évapore avec MgO et de l'acide nitrique concentré; le résidu est calciné, repris par HCl puis neutralisé par l'ammoniaque qui précipite de l'arséniate ammoniaco-magnésien.

La déflagration en présence des nitrates et carbonates alcalins est souvent employée en urologie (Yvon, Grimbert...); on ajoute à l'extrait urinaire le mélange oxydant, on déflagre dans une capsule en porcelaine.

Yvon évapore à sec avec son 1/10ème d'acide nitrique, ajoute de la potasse, évapore au B-M. et calcine le tout, jusqu'à obtention de cendres blanches.

Vitali ajoute à l'extrait de l'urine son poids d'acide nitrique concentré et quelques gouttes d'acide sulfurique; il chauffe jusqu'à boursoufflement de la masse, puis traite alternativement par l'acide nitrique et l'acide sulfurique suivant la technique du professeur Gautier. Finalement, il neutralise par la potasse, ajoute du nitre, calcine, chauffe le résidu avec l'acide sulfurique jusqu'à disparition des vapeurs niteuses, le liquide peut alors être introduit dans l'appareil de Marsh.

Il est important de noter que la calcination et la déflagration font perdre une partie de l'arsenic contenu dans la substance essayée (Barthe).

On peut également détruire la matière organique de l'urine par la méthode de Kjeldahl. On chauffe pendant deux heures dans un flacon de Jena à long col avec 25 à 30 0/0 d'acide sulfurique concentré seul ou additionné d'un sel de manganèse. Il n'est pas nécessaire d'obtenir un liquide tout à fait incolore d'après le Professeur Barthe; ce temps est suffisant pour que l'arsenic soit entièrement libéré et précipitable par  $H_2S$  on évite ainsi toute perte d'arsenic possible. Si toutefois le composé organique est plus complexe (cacodylate d'antipyrine, etc.,) il faut d'abord se débarrasser de ce dernier avant d'oxyder la matière organique. (Voir l'intéressante revue publiée par le Professeur Barthe dans le Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux, 1914).

Au lieu d'oxyder la matière organique par l'acide nitrique, P. Breteau dirige un courant de vapeurs nitreuses (obtenues soit par l'action de  $SO_2$  sur l'acide nitrique D. 1.39 ou par l'action de cet acide sur l'amidon) sur la substance diluée dans  $SO_4H_2$  D. 1, 84 contenant un peu de sulfate de cuivre ou de manganèse ou de mercure ou de nitrate d'argent ou de l'anhydride vanadique. Dans un appareil spécialement construit à cet effet, il chauffe doucement le mélange jusqu'à obtention d'un liquide incolore.

L'oxydation par les halogènes est aussi parfois avantageuse. L'action du chlore naissant ( $\text{HCl}$  et  $\text{ClO}_3\text{K}$ ) présente des désagréments et expose à beaucoup de pertes, à moins de recourir à des appareils coûteux. Le chlorure de chromyle, préconisé par Schlagdenhaufen et Pagel, demande un appareillage spécial et une attention soutenue. L'emploi du brome, recommandé par Berntrupp a été rendu pratique grâce au procédé bien commode imaginé par G. Magnin. Ce dernier chauffe au B-M. la matière organique avec du brome dans un flacon relié à un réfrigérant à reflux ou même dans un simple ballon de Jena à long col; lorsque le liquide est devenu presque incolore, il réduit par un courant de  $\text{SO}_2$ , concentre au B-M. et précipite finalement l'arsenic par un courant de  $\text{H}_2\text{S}$ . L'oxydation ne demande aucune surveillance, elle est peu coûteuse et il est facile de contrôler la pureté d'un seul réactif : le brome.

Tarugi mélange par exemple de la substance suspecte et du percarbonate de potassium avec 1/2 0/0 d'eau; il abandonne le tout pendant douze heures et fait ensuite bouillir une heure, ajoutant, si nécessaire, un peu de percarbonate. Après refroidissement, il décante la liqueur et chauffe le résidu avec 5 grammes de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  et 5 grammes de persulfate d'ammonium, jusqu'à obtention d'un liquide incolore, ne laissant pas de résidu charbonneux par évaporation. Ce liquide acide est alors ajouté goutte à goutte au résidu sec provenant de l'évaporation du liquide alcalin précédemment décanté et l'on complète la destruction de la matière organique. L'auteur a pu retrouver par ce moyen dans un délage organique 99.4 0/0 de la quantité d'arsenic y contenue.

P. Duret a décrit une nouvelle méthode de destruction rapide qui consiste à immerger la substance dans  $\text{SO}_4\text{H}_2$  à 10 0/0; on y ajoute 10 à 20 grammes de persulfate d'ammonium; on chauffe au bec Bunzen et lorsque la mousse s'est calmée, on ajoute de nouveau 10 à 20 grammes de persulfate, on chauffe,... et ainsi de suite, jusqu'à complète décoloration de la liqueur. 100 c. c. d'urine

exigent 10 c. c.  $\text{SO}^4\text{H}^2$ , 25 à 30 gr. de persulfate d'ammonium et une ébullition d'un quart d'heure environ.

L'eau oxygénée a été préconisée par Carlson pour détruire la matière organique de l'urine. L'auteur évapore au B.-M.v.é. de l'urine et de l'eau oxygénée à 15 0/0; le résidu sec est transvasé dans un flacon d'Erlenmayer, recouvert de  $\text{H}^2\text{O}^2$  et chauffé sur une plaque d'amiante à sec. On ajoute de nouveau de  $\text{H}^2\text{O}^2$ , on chauffe jusqu'à ce que le résidu sec ne se colore plus en brun par l'action de la chaleur. Ce résidu final blanc neige donne avec  $\text{SO}^4\text{H}^2$  dilué une solution incolore, presque limpide, exempte de toute trace de matière organique.

#### (A). Recherche qualitative de l'arsénic libéré

Une fois débarrassé de la gangue organique, l'arsénic peut être recherché avec avantage par les procédés qualitatifs directs que nous avons déjà mentionnés: R. de Bougault, de Bressanin, de Bettendorff, etc.

On peut utiliser le réactif, de Covelli, plus sensible que celui de Bettendorff, ainsi formé :

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Hypophosphite de Calcium ..... | 0.50   |
| HCl fumant .....               | 5 c.c. |

on fait bouillir 1 p. de la solution suspecte avec 5 gouttes de réactif, il se fait une coloration brun orangé caractéristique ou un précipité selon la quantité d'arsénic présente.

Stadon précipite l'arsénic en chauffant la solution concentrée avec son volume d'une solution d'hydrosulfite de sodium (blankit); le précipité d'arsénic se différencie de celui de Sb par sa solubilité dans les hypochlorites alcalins.

Mais la méthode la plus suivie est la transformation de l'arsénic en hydrogène arsénié, lequel est mis en évidence par certains réactifs (papier au bichlorure de mercure de Gutzeit, papier au nitrate d'argent de Carlson) ou bien dissocié par la chaleur en arsénic métalloïdique

facile à caractériser. Cette transformation s'opère par l'action de l'hydrogène naissant sur le composé arsénical; l'hydrogène est obtenu généralement soit en faisant agir sur le zinc pur l'acide sulfurique (appareil de Marsh) ou bien les alcalins (Fleitmann).

Gatehouse remplace le zinc par l'aluminium et W. Davy emploie l'amalgame de sodium.

Nous ne décrivons pas tous ces appareils si variés, mais nous ne pouvons pas passer sous silence l'appareil classique par excellence dit de Marsh, lequel permet en même temps le dosage rigoureux de l'arsenic à l'état de quelques fractions de milligrammes.

Tous les chimistes connaissent l'appareil primitif de Marsh; il a subi depuis d'importantes modifications dans le but de le rendre plus sensible et plus rigoureux. Jadin et Astruc ont, en outre, préconisé un nouveau flacon producteur d'hydrogène, qui se recommande par sa simplicité et la commodité de son emploi. Au flacon producteur d'hydrogène (de formes si variées) fait suite un gros tube garni intérieurement de coton qu'on a préalablement desséché trois à quatre heures à  $100^{\circ}$  C. A l'autre extrémité de ce tube est emmanché le tube à bout effilé dans lequel doit se faire le dépôt d'arsenic. Sur environ les deux tiers de sa longueur, ce tube mince est entouré d'une feuille de clinquant roulée en cigarette; il est maintenu par les montants de deux grilles à gaz, servant à chauffer. La portion dénudée du tube est refroidie vers son milieu et durant l'opération par un petit filet d'eau courante. Enfin,

l'extrémité effilée est reliée par un tube de caoutchouc à un récipient contenant une solution de nitrate d'argent destinée à retenir toute trace d'arsenic qui aurait échappé à la décomposition.

On met dans le producteur d'hydrogène, 10 grammes de zinc distillé et un peu d'eau; on fait passer un courant de  $\text{CO}_2$  pendant quelques minutes, puis on ajoute de l'eau acidulée par  $\text{SO}^4\text{H}^2$  pur. L'hydrogène se dégage vigoureusement, on chauffe le tube mince en allumant les deux

grilles a gaz et l'on fait fonctionner le petit réfrigérant a eau. Après 10 minutes environ, le courant d'hydrogène se ralentit, on verse dans le flacon producteur la liqueur arsénicale et l'on continue les additions ou cessions d'eau acidulée par quatre à cinq gouttes à la fois, de façon à régler la vitesse de dégagement de l'hydrogène par bulles faciles à compter. Ainsi conduite, l'opération dure 3 à 4 heures environ. Au bout de ce temps, il s'est formé un anneau noirâtre à peu de distance de la partie chauffée du tube allant en s'épaississant vers la bande de papier servant de réfrigérant. Lorsque l'anneau n'augmente plus, l'on arrête l'opération et on découpe avec précaution la portion du tube contre les parois de laquelle l'arsenic s'est déposé aux fins de l'analyse qualitative ou quantitative suivant les procédés connus en chimie.

La solution de nitrate d'argent ne doit pas noircir durant l'opération, ce qui indiquerait une perte d' $\text{AsH}_3$ .

### (B). Dosage de l'arsenic libéré

La détermination quantitative de l'arsenic libéré de la matière organique peut se faire de différentes façons : pondérales, volumétriques, colorimétriques ou diaphanométriques, selon les circonstances et la précision que l'on désire avoir.

#### 1° Méthodes pondérales

L'arsenic est pesé à l'état métalloïdique ou bien sous forme de précipité de composition connue.

A l'état métalloïdique, on peut faire déposer l'arsenic sur une lame de cuivre bien décapée d'après la technique de Reinsch, modifiée par Clark. Le plus souvent on s'adresse à l'appareil de Marsh, décrit précédemment. Si la quantité d'arsenic présumée est assez importante, l'arsenic réduit est recueilli dans des tubes préalablement tarés pour être ensuite pesés; si au contraire, la proportion d'arsenic est minime, on juge par comparaison avec des tubes étalons

dans lesquels les anneaux ont été obtenus avec des quantités connues d'arsenic. Bien conduit et avec les précautions déjà indiquées, ce procédé donne les meilleurs résultats et permet de doser des traces très minimes d'arsenic : (0,001 mmg.).

Lorsque la proportion d'arsenic présumée est très petite, A. Gautier la concentre en précipitant ce dernier au moyen de l'hydrate ferrique; le précipité est ensuite dissous dans l'acide sulfurique dilué et la solution mise dans l'appareil de Marsh, comme à l'ordinaire.

Au lieu d'observer dans les tubes des dépôts d'arsenic, Moreau et Vinet observent des dépôts d'argent métallique; l'opération est ainsi rendue plus sensible puisque 1 p. d'arsenic est représentée par 8 p. 64 d'argent. La méthode est basée sur l'équation suivante :



L'appareil est simple, facile à construire et les dépôts d'argent sont comparés le lendemain avec les anneaux types servant d'étalons.

On peut précipiter l'arsenic à l'état d'arséniate ammoniac-magnésien suivant, entre autres, la technique de Monthulé ou bien à l'état de sel mercurique (Gosio), en faisant passer le gaz qui se dégage de la solution arsénicale en présence du *Penicillum brevicaulis* dans un liquide ainsi composé :

|                         |               |
|-------------------------|---------------|
| HgCl <sup>2</sup> ..... | 18—20 grammes |
| HCl .....               | 20 »          |
| H <sup>2</sup> O .....  | 80 »          |

il se dépose une combinaison d'une arsine di-éthylque avec le sel de mercure :



Enfin, l'arsenic peut être avantageusement précipité sous forme de triodure jaune d'arsenic, selon la méthode connue de Bressanin; le composé arsénical est dissous dans

$\text{SO}^4\text{H}^2$  de D. 1,53 et l'on ajoute au mélange quelques gouttes d'une solution de I K à 10 0/0; si l'acide a une concentration supérieure, on fait disparaître l'iode mis en liberté par quelques gouttes de bisulfite de sodium.

## II° Méthodes volumétriques

Le procédé le plus employé consiste à traiter le composé arsénical par une solution déci-normale d'Iode et à titrer l'excès de ce réactif par l'hyposulfite de sodium N/10.

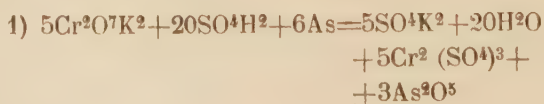
Bougault met le précipité obtenu moyennant son réactif hypophosphoreux en contact avec une solution d'I N/10; après un quart d'heure il détermine l'iode libre.

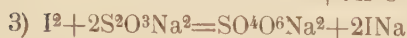
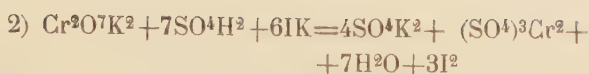
Rupp et Lehmann ajoutent à la solution sulfurique arsénicale 2 grammes d'iodure de potassium et titrent l'iode après une heure, sans emploi d'amidon.

Pour de petites quantités, Andrew et Farr précipitent l'arsenic par une solution chlorhydrique de  $\text{SnCl}^2$ , ( $\text{SnCl}^2$  40, acide tartrique 40, HCl à 40 0/0 1000 c.c.); à 20 c.c. de la liqueur arsénicale, ils ajoutent 50 c.c. de réactif dans un récipient clos à 35°—40° C. pendant 2-3 heures, filtrent sur l'amiante pure, lavent à HCl, puis le précipité et l'amiante sont placés dans un bécber avec une quantité de liqueur iodée N/10 au N/100, 10 à 100 fois supérieure à celle de l'équation :

$\text{As} + 8\text{I} + 7 \text{NaHCO}^3 = \text{Na}^2\text{HASO}^4 + 8\text{NaI} + 7\text{CO}^2 + \text{H}^2\text{O}$   
on ajoute suffisamment de  $\text{CO}^3\text{HNa}$  ou  $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$  et après dissolution totale de l'arsenic, on titre l'excès d'iode par une solution N/10 ou N/100 d'arsénite de sodium.

Au lieu de peser l'anneau ou le miroir des taches d'arsenic, Bloemendal préfère la méthode de Berntropp qui consiste à oxyder l'arsenic par le bichromate de potassium et l'acide sulfurique et doser ensuite l'excès de chromate inaltéré par l'iodure de potassium et l'hyposulfite de sodium.





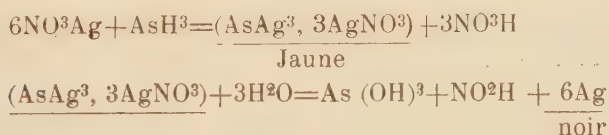
M. Labat utilise l'action de  $\text{AsH}^3$  sur un volume connu d'une solution titrée de nitrate d'argent; la solution est détruite avec dépôt correspondant d'argent métallique. Au lieu de peser l'argent ou comparer l'anneau métallique avec des types étalons comme dans le procédé Moreau et Vinet, cet auteur détermine la portion de l'argent resté en combinaison par la méthode cyano-argentimétrique de Dénigès.

### III<sup>e</sup> Méthodes colorimétriques.

Elles sont basées sur l'action de l' $\text{AsH}^3$  sur le bichlorure de mercure ou plus rarement sur le nitrate d'argent.

Dans beaucoup de traités, on attribue à Gutzeit ces deux réactions; en vérité, l'action de l' $\text{AsH}^3$  sur le bichlorure de mercure a été décrite antérieurement à cet auteur par Mayençon et Bergeret.

La réaction de Gutzeit est l'action de l' $\text{AsH}^3$  sur le nitrate d'argent en solution; celle-ci se colore d'abord en jaune, puis en noir;



La réaction de Mayençon et Bergeret est sensible à 1/4000ème de milligramme; les bandelettes de papier imprégnées de  $\text{HgCl}^2$  se colorent en jaune ou en rouge foncé brillant selon la proportion existante d'arsenic. D'après Lehmann la teinte jaune serait due au composé  $\text{H-As}(\text{HgCl})^2$  et la rouge au composé  $\text{As}(\text{HgCl})^3$ .

Pour le professeur Carles de Bordeaux, la coloration varie du jaune serin au brun le plus foncé selon la quantité d'arsenic; la tache obtenue sur le papier imprégné de sel mercurique serait constituée surtout par de l'arsenic réduit.



De ces deux procédés, le plus recommandé est celui de Mayençon et Bergeret; l' $\text{AsH}^3$  produit purifié (de  $\text{H}^2\text{S}$   $\text{PH}^3$ ) agit sur des bandelettes de papier imprégné d'une solution de  $\text{HgCl}^2$  à 5 0/0; les taches ainsi obtenues sont comparées à des bandelettes étalons préparées dans les mêmes conditions.

Il existe différents types d'appareils pratiques utilisant cette propriété de l' $\text{AsH}^3$  : Sanger et Black, Kasanowski etc., le plus courant est celui de Dowzard. Le gaz arsénical à sa sortie du flacon producteur d'hydrogène traverse une solution chlorydrique de chlorure cuivreux à 1.5 0/0 qui retient  $\text{H}^2\text{S}$ ,  $\text{PH}^3$  et  $\text{SbH}^3$ , puis se trouve en contact avec les bandelettes imprégnées de sel mercurique.

#### IV° Méthodes diaphanométriques.

Enfin, Dénigès a fait connaître un procédé qui consiste à réduire le composé arsénical par l'acide hypophosphoreux et à mesurer par un système diaphanométrique l'intensité du trouble produit dans la solution.

---

M. Kling a eu l'occasion d'expérimenter trois méthodes de dosage de l'arsenic :

1°) par la mesure de la longueur de l'anneau arsénical de Gautier et Bertrand;

2°) la méthode diaphanométrique de Dénigès;

3°) celle de Hefti, au papier imprégné de bichlorure de mercure. Voici les conclusions auxquelles il est arrivé :

« Toutes les trois sont de sensibilité équivalente; la méthode (1) présente les conditions de sécurité la plus complète; la (2) ne fournit des résultats certains que tant qu'elle est appliquée en l'absence de certaines substances (traces de nitrates ou de nitrites); la (3) est trop infidèle, mais pourrait fournir un procédé de contrôle dans l'Industrie ».

### Procédés Spéciaux

Il y aurait maintenant à parler des procédés spécialement utilisés pour la recherche et le dosage de quelques composés organiques de l'arsenic (arrhénal, atoxyl...), nous ne nous y arrêterons pas; nous décrirons succinctement et à cause de ses particularités, le procédé employé par Hei-duschka et Biechy pour l'étude de l'élimination par l'urine du salvarsan.

Ce procédé est basé sur l'observation suivante : l'arsé-nic, du moins après usage du salvarsan, passe dans l'urine sous une forme telle qu'on peut le précipiter par l'hydrate d'aluminium; dans ce précipité d'Al+As, ce dernier peut être séparé par distillation sous forme de  $\text{AsCl}_3$  après addition de HCl et de sulfate ferreux. Le chlorure d'arsenic est recueilli et l'acide arsénieux résultant de la décompo-sition est titré par l'iode.

1 c. c. d'I N/100=0, gr. 0003748 d'As.

O. Goebel titre par l'acide en présence de l'empois d'amidon.

1 molécule de salvarsan = 8 atomes d'iode.

1 c. c. sol. I N/10 = théoriquement 0 gr. 0059376 de salvarsan; pratiquement : 0 gr. 006326 de salvarsan ( $\text{C}^{12}\text{H}^{12}\text{N}^2\text{O}^2\text{As}^2$ ,  $2\text{HCl}$ ,  $2\text{H}^2\text{O}$ ).

### ELIMINATION DE L'ARSENIC

Quelle que soit la forme sous laquelle l'arsenic est introduit dans l'organisme, qu'il soit de nature minérale ou organique, administré par voie buccale, sous-cutanée ou intraveineuse il s'élimine rapidement et principalement par les urines. Une faible proportion est provisoirement fixée par les organes internes à des taux différents (foie, cerveau, etc.) pour être plus tard excretée aussi par l'émonc-toire rénal.

L'urine normale ne semble pas renfermer de l'arsenic, ou bien des traces extrêmement faibles (Bloemendal).

*Forme de l'élimination.* — Sous quelle forme se fait cette élimination de l'arsenic par le rein. Voilà sur quoi les physiologistes sont loin de s'entendre, ce qui a fait dire à Morner que l'on ne sait pas encore exactement la nature du composé arsénical excrété avec les urines.

Roussin, après avoir administré de l'arséniate de calcium, trouva dans l'urine de l'arséniate ammoniaco-magnésien. D'après Husemann, l'acide arsénieux se transformerait dans l'intestin en arsénite de sodium et est absorbé à cet état; une partie se combinerait avec  $H_2S$  de l'intestin pour former des sulfures que l'on trouve précisément dans l'intestin assez souvent en cas d'empoisonnement. Les arsénites de sodium et de potassium sont absorbés en nature et sont en partie éliminés sous cette même forme et en partie à l'état d'arsines. Les travaux de Selmi et de Vitali confirment l'opinion de Husemann sur l'élimination partielle de l'arsenic sous forme d'un composé organique (arsine volatile); mais Vitali admet, en outre, avec Birz et Loar, que l'acide arsénieux s'oxyde dans l'organisme et s'élimine en majeure partie à l'état d'acide arsénique.

Pour les composés organiques, la forme de l'élimination urinaire est variable avec la nature du produit absorbé.

L'acide cacodylique, selon Hefftel, s'élimine en majeure partie inaltéré par l'urine; une petite proportion seulement à l'état d'acide arsénieux ou d'acide arsénique. Bloemendal arrive à ces mêmes conclusions, contestées d'autre part, en partie, par Vitali; quant à la transformation en acide arsénieux ou acide arsénique, Bloemendal admet de plus qu'une partie de l'arsenic s'élimine à l'état gazeux.

Ces faits ne paraissent pas être démontrés pour l'atoxyl.

Le salvarsan, par contre, serait éliminé presque sans altération (J. Abelin).

*Vitesse d'élimination.* — Quoiqu'il en soit, tous les auteurs s'accordent sur la rapidité de l'élimination de l'arsenic par l'émonctoire rénal, de quelque sorte qu'il soit; elle suit presque immédiatement son introduction dans l'organisme (Manquat, Severi, Bloemendal...)

La vitesse d'élimination est fonction aussi des voies de pénétration du composé arsénical; ainsi, elle est variable pour le salvarsan et le néo-salvarsan, selon que l'injection a été faite sous la peau, intramusculaire ou intraveineuse (Webster, Greven). L'arrhénal (Mouneyrat), l'atoxyl (Tendron), le salvarsan (Abelin) etc. apparaissent 5 à 15 minutes après leur introduction dans le corps.

Certaines substances étrangères administrées en même temps que le composé arsénical font retarder son apparition dans les urines; on cite l'exemple classique du beurre mélangé à l'acide arsénieux; les sels de mercure et l'iodure de potassium sembleraient agir dans le même sens, d'après Greven.

*Durée.* — Une fois commencée, l'élimination urinaire de l'arsenic dure un temps plus ou moins long selon la nature du composé absorbé, la voie d'introduction et la dose ingérée.

Les moyennes rapportées par les auteurs diffèrent notablement entre elles. Ici comme ailleurs, chaque fois qu'il y a un rapprochement à faire entre des expériences récentes et d'autres accomplies à des époques éloignées, il faut tenir compte du perfectionnement apporté avec le temps aux méthodes générales de recherches, aux techniques plus sensibles de l'analyse chimique etc. Pour ce qui est de l'arsenic, nous avons vu avec quelle précision on arrive aujourd'hui à déterminer les quantités infinitésimales que les anciens procédés ne pouvaient atteindre. Aussi, il ne faut accueillir les chiffres donnés par les auteurs anciens qu'avec beaucoup de réserves.

Sous le bénéfice de ces observations, voici la durée d'élimination des composés arsénicaux d'après les différents

auteurs: 10 à 15 jours (Chatin), 30 jours (Orfila), 2 à 3 jours (Nolhnagel et Rossenbach), 10 à 12 jours (Bloemendal), 4 à 6 jours (Severi), 40 jours (Selmi), 42 jours (Kirchgasser cité par Dragendorf), 40 jours (Gaillard), Wood aurait retrouvé dans un cas l'arsénic 93 jours après l'administration.

D'après Brouardel et Pouchet, la durée est plus longue dans les empoisonnements chroniques; elle est plus rapide pour les doses massives.

Ces dernières années, des expériences plus précises ont été tentées au moyen des techniques les plus perfectionnées. Ces essais ont porté sur l'élimination en particulier de quelques composés arsénicaux organiques utilisés plus couramment en thérapeutique. Ainsi J. Abelin prouva que le salvarsan en injection intraveineuse s'éliminait en cinq à six heures avec des différences individuelles de retard ou d'accélération. Tendron étudia l'atoxyl en particulier; d'après lui, l'élimination se fait entre le moment de l'injection et la 6ème à la 8ème heure qui suit. Croner et Seligmann s'occupèrent du même sujet; ils arrivent aux conclusions suivantes :

« 1°) après une seule injection, l'élimination se fait en grande partie entre la quatrième et la huitième heure; après 22 heures des traces à peine perceptibles d'arsénic et rien après vingt-quatre heures;

« 2°) après des injections répétées, l'arsénic persiste plus longtemps; on en retrouve encore 80 heures après la dernière injection ».

L'arrhéнал a fait l'objet d'une étude très détaillée par Mouneyrat, nous en donnerons les résultats en parlant des proportions relatives d'arsénic éliminées par l'urine.

*Intermittence.* — Avant d'aborder cette dernière partie de ce chapitre, nous croyons utile de rappeler l'intermittence de l'élimination arsénicale par les urines; fait observé séparément par Taylor et Roussin, lequel infirmerait en partie les données mentionnées par les auteurs.

*Quantité.* — Quant à la proportion d'arsénic éliminé relativement à la quantité introduite dans l'organisme, les écarts entre les chiffres trouvés par les différents biologistes sont assez considérables.

Tandis que Tendron ne trouve dans les urines et les fèces que la moitié de l'arsénic ingéré sous forme d'atoxyl, Nicenstien retrouve lui près de 80 0/0 en 24 heures, Sgersheimer et Rottmann de 50 à 90 0/0 après 5 à 6 heures, Welander 57 0/0 et Woodall 50 0/0 en vingt-quatre heures.

Imbert et Badel ont étudié l'élimination du cacodylate de sodium, après injection de 0,20 de ce sel. Ils ont observé que le cacodylate diminue la quantité des urines de 24 heures, laquelle ne redevient normale qu'à partir du sixième jour; l'élimination a duré un mois et l'arsénic apparaissait déjà trois heures après l'ingestion. Ils pensent que l'arsénic s'élimine en majeure partie par les urines.

Voici, d'après ces mêmes auteurs, les détails de l'élimination journalière de l'arsénic, après injection de 0,20 gr. de cacodylate sodique :

|                  | gr.    |
|------------------|--------|
| 1er jour .....   | 0,0359 |
| 2ème jour .....  | 0,0030 |
| 3ème jour .....  | 0,0015 |
| 4ème jour .....  | 0,0021 |
| 5ème jour .....  | 0,0015 |
| 6ème jour .....  | 0,0026 |
| 7ème jour .....  | 0,0028 |
| 8ème jour .....  | 0,0034 |
| 12ème jour ..... | 0,0043 |
| 15ème jour ..... | 0,0014 |
| 21ème jour ..... | 0,0012 |
| 28ème jour ..... | Traces |

Mouneyrat a étudié l'élimination de l'arrhénal (mono-méthylarsinate disodique) par l'urine après avoir ingéré pendant quarante jours, des doses croissantes de ce composé et dosé l'arsénic excrété.

Le 2 mai 1902, il ingéra en une seule fois 0,10 gr. d'arrhéнал et recueilli les urines comme suit :

|                            |                 |                        |
|----------------------------|-----------------|------------------------|
| Après 15 minutes . . . . . | 43 c.c. d'urine | 0 <sup>g</sup> 0007 As |
| » 30 » . . . . .           | 25 » »          | 0 <sup>g</sup> 0007    |
| » 1 h.10 » . . . . .       | 50 » »          | 0 <sup>g</sup> 0021    |
| » 1 » 45 » . . . . .       | 55 » »          | 0 <sup>g</sup> 00205   |
| » 3 » 45 » . . . . .       | 125 » »         | 0 <sup>g</sup> 007     |
| » 5 » . . . . .            | 125 » »         | 0 <sup>g</sup> 005     |
| » 7 » . . . . .            | 125 » »         | 0 <sup>g</sup> 003     |

Durant la nuit et jusqu'à quatre heures du matin, il émit 1425 cm<sup>3</sup> d'urine, contenant au total 0,008 gr. d'As.

|                      |                  |
|----------------------|------------------|
| 3ème jour . . . . .  | 0,0040 d'arsenic |
| 4ème jour . . . . .  | 0,0025 »         |
| 5ème jour . . . . .  | 0,0015 »         |
| 31ème jour . . . . . | Traces »         |

Le 10 novembre 1902 et le 8 janvier 1903, il répéta cette expérience, prenant la première fois 0,15 g. d'arrhéнал sec et la seconde fois 0,20 gr. il obtint les résultats suivants :

|                                      | Dose ingérée. . . . . |        |
|--------------------------------------|-----------------------|--------|
|                                      | 0,15                  | 0,20   |
|                                      | Arsenic éliminé       |        |
| Après une demi-heure. . . . .        | 0,0011                | 0,0014 |
| Entre la 1ère et 2ème 1/2 h. . . . . | 0,0011                | 0,0015 |
| » 2 » 3 heure . . . . .              | 0,0030                | 0,0040 |
| » 3 » 4 » . . . . .                  | 0,0033                | 0,0040 |
| » 4 » 7 » . . . . .                  | 0,0092                | 0,0105 |
| » 7 » 11 » . . . . .                 | 0,0112                | 0,0142 |
| » 11 » 14 » . . . . .                | 0,0060                | 0,0094 |
| » 14 » 72 » . . . . .                | 0,0120                | 0,0160 |
| 3ème jour . . . . .                  | 0,0061                | 0,0084 |
| 4ème » . . . . .                     | 0,0032                | 0,0053 |
| 5ème » . . . . .                     | 0,0017                | 0,0044 |
| 32ème » . . . . .                    | Traces                | Traces |

De ces expériences, il résulte que, quelle que soit la dose absorbée, il y a un maximum d'élimination dans les

4 à 5 premières heures qui suivent l'ingestion du médicament; qu'à partir de cette période et durant le même laps de temps, l'excrétion va en proportion décroissante. Après 24 heures, les  $\frac{3}{5}$  environ du produit sont éliminés, puis les quantités d'arsenic éliminées diminuent graduellement de jour en jour jusqu'à disparition complète au 32<sup>m</sup> jour.

L'arrhénal, comme on le voit, n'a pas de tendance à s'accumuler dans nos organes et qu'elle qu'en soit la dose absorbée, l'organisme ne retient qu'une très faible partie, laquelle est d'ailleurs complètement éliminée au 32<sup>m</sup> jour après l'introduction du composé arsénical.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE.

---

- ABELIN J. — *Münch Med. Woch.*, Août, 1911.  
» — *Apothek. Zeit.*, p. 387, 1911.  
ANDREW & FARR. — *Amer. Journal of Sc.*, p. 316, 1909.  
BARTHE L. — Caractérisation et dosage de l'arsenic dans la molécule organique seule ou mélangée à des substances organiques.  
*Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, p. 310, 1914.  
» — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, Août-Décembre, 1914  
BEHRE A. — *Pharm. Centr.* t. XLIX, p. 355.

- BERNTROPP J.C. — *Zeits f. analyt. Chem.*, p. 11, 1902.  
» — *Ch. C. t. II*, p. 636.
- BERTRAND G. — *Ann. Chim. Anal.*, t.VII, p. 401, 1902.  
» — *Ann. Chim. Anal.*, t.VIII, p. 361, 1903.  
» — *Ann. Chim. Anal.* t. IX, p. 83, 1904
- BILLETER O. — Contribution à la recherche de minimes quantités d'arsenic.  
*Helvetica Chim. Acta*, t. I, N° 5, p. 475-498, Décembre, 1918.
- BIRD J. — *The Analyst*, p. 181, 1901.
- BISHOP H. B. — *Am. Chem. Journal*, t. XXVIII, p. 178.
- BLOEMENDAL. — *Arch. d. Pharm.*, p. 599, 1908.
- BLUMENTHAL. — *Deutsche Med. Woch.*, t. I, N° 26, p. 1065, 1907.
- BOBIER. — *Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, Novembre, 1910.
- BOUGAULT. — *Journ. Pharm. & Chim.* t. XVII, p. 98, 1903.  
» — *Journ. Pharm. & Chim.*, p. 19, 1907.
- BRESSANIN G. — *Boll. Chim. Pharmac.*, fasc. 18, p. 727, 1911.
- BRETEAU P. — *Journ. Pharm. & Chim.* t. I, p. 470, 1911.
- CARLES. — *Journ. Pharm. & Chim.*, t. XIII, p. 220, 1916.
- CARLSON. — *Svensk farmaceutisk Tidschrift*, p. 65, 1914.
- CAVELLI E. — *Boll. Chim. Farm.*, p. 635, 1908.

- CLARK I. — *Amer. Chem. Soc.*, t. 63, p. 886.
- CRONER  
& SELIGMANN E. — *Deutsch. Med. Woch.*, 20 juin, 1907.
- » — *Apoth. Zeit.*, p. 567, 1907.
- DENIGES. — *Journ. Pharm. & Chim.*, 15 Septembre, 1901.
- » — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, Octobre, 1904.
- DENIGES & LABAT. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, Novembre, 1912.
- DOWZARD EDW. — *Chem. News*, p. 3, July, 1902.
- DURET P. — *Bull. Acad. Sc.*, Paris, Juillet, 1918.
- FERRARO A.  
& CARROBIO ART. — *Boll. Chim. Farm.*, p. 805, 1905.
- FORMENTI. — *Boll. Chim. Farm.* t. XLV, p. 217, 1906.
- FRERICHS  
& G. RODENBERG. — *Arch. d. Pharm.*, t. CCXLIII, p. 348.
- GADAMER. — *Apoth. Zeit.*, t. XXII, p. 566, 1907.
- GALLI-VALERIO. — *Therap. Monatsh.*, p. 239 & 546, 1909.
- GASPARINI. — *C.-R. VI Congr. Intern. Chim. applic.*, Roma, 1906.
- GATEHOUSE. — *Amer. Chem. News*, t. 27, p. 189.
- GAUTIER A. — *Ann. Chim. Phys.*, t.VIII, p. 384, 1876.
- » — *C.-R. Ac. Sc.* 4 Décembre, 1899.
- » — *C.-R. Ac. Sc.* Juillet, 1903.
- »
- & CLAUSMANN. — *C.-R. Ac. Sc.*, CLXV, II, 1917.

- GIBBS H. D.  
& JAMES C.C. — *Amer. Chem. Soc.*, t. LXXVII, p. 1384.
- GÖEBEL E. — *Arch. d. Pharm.*, p. 241, 1911.
- GOSIO. — *Giorn. Acad. Torino*, 1892.
- » — *L'Orosi*, pag. 361, 1900.
- GREVEN. — *Munch. Med. Wehsh.*, 1910.
- GUYOT. — Causes d'erreur dans la recherche de  
l'arsénic au moyen du réactif de  
Bougault.  
*Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, Août  
1913.
- HARTWICH  
& TÖGGENBURG. — *Ch. C. t. I*, p. 500.
- HEIDUSCKA A.  
& BIECHY T. — *Apoth. Zeit.*, p. 146, 1911.
- HEFFTEL A. — *Boll. Chim. Farm.*, p. 658, 1901.
- IMBERT & BADEL. — *C.-R. Ac. Sc.*, t. CXXX, p. 581-583.
- JADIN & ASTRUC. — *J. Pharm. & Chim.*, t. I, p. 233, 1912.
- JONG (M. de) — *Zeits f. Analyt. Chem.*, p. 596, 1902.
- KASARNOWSKI M.H. — *Chem. Zeit.*, p. 229, 1910.
- KLING. — *Ann. Falsif.* N° 105-106, Juillet-Août,  
1917.
- LABAT. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1907.
- LOBELLO R. — *Boll. Chim. Farm.*, p. 445, 1905.
- LOCHMANN R. — *Ch. C. t. I*, p. 485, 1908.

- LOCKEMANN G. — Fur Grag. des Ausscheidung des A-  
toxyl durch, den Harn.  
*Deutsh. Med. Woch.*, t. XXXV, p.  
209, Leipzig, 1909.  
*Z. f. Angew Chem.*, t. XIX, p. 355.
- MAGNIN C. — *Journ. Pharm. & Chim.*, t. II, p. 302,  
1911.
- MANN E.W. — *Pharm. Journal*, t. II, p. 806, 1904.
- MAYENÇON  
& BERGERET. — *C.-R. Ac. Sc.* t. LXXIX, p. 118, 1874.
- MEILLERE. — *Journ. Pharm. et Chim.*, t. I, p. 97,  
1902.
- » — *Ann. Chim. anal.*, t. XVIII, p. 337,  
1913.
- MERENSTEIN — *Ann. of Trop. Med. and Parasit*, t. II,  
f. 4, 1909.
- MIORANDI M. — *Gaz. Chim.*, t. I, p. 175, 1909.
- MONTHULÉ C. — *Ann. Chim. Anal.*, t. IX, p. 308, 1904.
- MOREAU L. & VINET. — *Ann. Chim. Anal.*, t. XIX, p. 214, 1914.
- MORPURGO  
& BRUNNER. — *Giorn. Farm.*, p. 194, 1898.
- MOUNEYRAT. — *Bull. Soc. Chim.*, t. I, p. 259 et p. 546,  
1903.
- NIEUWLAND. — *Ch. C.* t. II, page 636.
- ROSENHEIM O. — *Chem. News*, t. LXXXIII, p. 277-280.
- RUPP & LEHMANN. — *Pharm. Zeit.*, p. 273, 1911.
- SALKOWSKI E. — *Zeit. f. Physiolog. Chem.* t. LVI, p. 95.
- SANGER & BLACK. — *Zeit. Anorg. Chem.*, Vol. 58, p. 121,  
1908.

- SHAEFFER G.F. — Recherches sur l'existence normale de l'arsenic dans l'organisme humain  
Thèse Université Buenos-Ayres, 1907.
- SCHLAGDENHAUFEN & PAGEL. — *C.-R. Congr. Intern. Pharm.*, Paris, 1900.
- SEVERI. — *Riforma medica*, N° 213, 1892.
- SIMONOT. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1908.
- SIMONOT E. L. J. — Contribution à l'étude de l'intoxication expérimentale par l'atoxyl.  
Thèse Bordeaux, N° 36, 1908-1909.
- SJOLEMMA B. — *Ch. C.*, p. 762, 1908.
- STADDON D.E. — *Chem. News*, p. 199, 1912.
- STRYZOWSKI — *Pharm. Post.* N° 43, 1906.
- TARUGL. — *Boll. Chim. Farm.*, p. 154, 1907.
- TENDRON. — *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, N° 2, p. 140-143, 1909.
- THORPE T. E. — *Chem. News*, t. II, p. 7, 1903.
- TODESCHINI. — *Boll. Chim. Farm.*, p. 185, 1902.
- TONEGUTTI M. — *Boll. Chim. Farm.*, anno XVIII, fasc. 7, p. 252 e fasc. 10, p. 370.
- VITALI D. — *Boll. Chim. Farm.*, p. 658, 1901.
- » — *Boll. Chim. Farm.*, p. 641, 1903.
- » — *Boll. Chim. Farm.*, p. 89, 1907.
- WODEMANN W. — *Ch. C. t. II*, p. 894, 1908.
- WOODALL A. E. — On the chemistry and pharmacology of atoxyl and arsenacetin with some observations on the excretions of these compounds.  
*Med. Chron.*, p. 299-311, Manchester, September, 1912.
-

## CHAPITRE II

# ANTIMOINE

---

### Recherche qualitative

La recherche qualitative de l'antimoine dans les urines peut se faire par les procédés de Gutzeit ou de Bressanin, déjà décrits pour l'arsenic.

Si la quantité d'antimoine est minime, même en présence d'une forte proportion d'arsenic, on utilise avec profit la réaction microchimique indiquée par Dénigès : à une goutte de la solution fortement acidifiée par l'acide chlorhydrique ou sulfurique, on ajoute sur une lame une goutte du réactif suivant :

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| IK.....               | 1 gr. |
| ClCœ.....             | 3 »   |
| H <sup>2</sup> O..... | 10 »  |

s'il y a des traces d'antimoine, on obtient des lamelles hexagonales de couleur jaune ou grenat, selon leur épaisseur, reconnaissables au microscope.

Pour les recherches plus précises, il convient de détruire au préalable la matière organique par une des méthodes connues. On s'adressera de préférence à celle de A. Gautier modifiée par G. Bertrand ou bien celle au permanganate de Dénigès.

L'antimoine ainsi débarrassé de sa gangue organique peut être alors facilement recherché au moyen de l'appareil de Marsh, dans les mêmes conditions que l'arsenic.

Au lieu d'observer les anneaux d'antimoine, on peut faire passer l'hydrogène antimonié sur du nitrate d'argent, suivant la technique de Moreau et Vinet; on obtient de la sorte

des anneaux d'antimoniure d'argent tout de suite d'un noir très foncé, sans éclat métallique (différence avec l'argent).

Les anneaux d'antimoine sont reconnus et différenciés par les procédés habituels de la chimie analytique.

### Dosage

Quant au dosage de l'antimoine, il peut se faire par la plupart des procédés déjà indiqués pour l'arsenic.

En dehors des procédés classiques des anneaux que l'on obtient par l'appareil de Marsh, on peut utiliser :

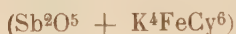
- a) la modification à l'argent de Moreau et Vinet ;
- b) la réaction de Bressanin ;
- c) le procédé de Causse à l'acide iodique, suivant l'équation :



l'iode libre est dosé par une solution titrée d'hyposulfite de sodium ;

d) la solution d'iode décimale, on ramène au préalable les sels d'antimoine au minimum d'oxydation par le métabisulfite de potassium ;

e) la réaction de H. E. Palmer : la solution antimonieuse ( $\text{Sb}^{2}\text{O}^3$ ) est traitée par un excès de ferro-cyanure de potassium en présence de l'hydrate potassique, il se forme :



on acidifie fortement par de l'acide sulfurique et l'on titre par une solution connue de permanganate de potassium :



f) La méthode Gutzeit recommandée par Sanger et Riegel ; cette réaction est sensible à 0,0008 mgr. d'antimoine. La couleur du papier mercurique apparaît après addition d'antimoniaque et est proportionnelle à la quantité d'antimoine existant ; pour la détermination quantitative, on compare les bandes obtenues avec des bandes étalons préalablement préparées.

### Elimination.

L'élimination de l'antimoine par les urines est loin d'avoir été étudiée comme celle de l'arsenic; il y a d'ailleurs de grandes différences entre ces deux métalloïdes quant à leur mode d'absorption, de localisation et d'élimination par les émonctoires habituels.

L'antimoine s'élimine lentement par les urines. Millon et Laveran ont observé une sorte d'intermittence dans l'élimination par les reins. Son absence dans l'urine n'implique pas nécessairement son absence dans l'organisme; le foie en localise, en effet, de grandes quantités.

Les différences observées tiennent aussi aux doses absorbées, aux modes d'introduction du composé antimonié, à la nature chimique de ce dernier . . . . , à une foule de circonstances aussi non encore élucidées, ce qui fait qu'en somme nos connaissances sur ce chapitre sont encore bien rudimentaires.

---

### BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

- BRESSANIN. — *Ann. Chim. Anal.*, p. 81, 1912.
- CAUSSE H. — *Journ. Pharm. & Chim.*, p. 118, 1898.
- COHEN ERNEST. — *Ch. C.*, t. I, p. 1125.
- COLLINS  
W. STANLEY. — *The Analyst*, p. 230, 1912.
- DENIGÈS. — *C-R. Ac. Sc.*, Oct., 1901.
- » — *Journ. Pharm. & Chim.*, 2 s., p. 443, 1901.
- DORMAAR. — *Zeit. f. Anorg. Chem.*, t. LIII, p. 349.

GARNIER. — *Journ. Pharm. & Chim.*, t. XXI, p. 97.

MILLION

& LAVERAN. — *C-R.*, t. XXI, p. 236, 1845.

MOREAU

& VINET. — *Ann. Chim. Anal.*, p. 214, 1914.

PALMER H. E. — *Amer. Journ. of Sc.*, p. 399, 1910.

POUCHET G. — *C. R. Ac. Sc.*, 30 Septembre, 1901.

PRESZCZEK. — *Arch. d. Pharm.*, Bd. 229, p. 667, 1891.

SANGER C. L.

& GIBSON J. A. — *Bull. Soc. Chim.*, t. II, p. 1222, 1907.

SANGER C. L.

& RIEGEL E. R. — *Zeit f. Angem. Chem.*, p. 418, 1910.

SCHEEN O. — *Ch. C.*, t. I, p. 22404, 1908.

STADDON D. E. — *Chem. News*, p. 199, 1912.

ZAMBELLI

E LUZZATTO. — *Ann. Chim.*, p. 229, 1886.

---

## CHAPITRE III

# QUININE

---

*Extraction.* — L'extraction de la quinine des urines des individus ayant absorbé cet alcaloïde peut se faire de plusieurs manières ; on se contente le plus souvent d'épuiser l'urine alcalinisée par un dissolvant approprié. Guiart et Grimbert alcalinisent par l'ammoniaque et agitent la solution avec l'éther sulfurique. Guyochin, dès 1873, évaporait l'urine et reprenait le résidu par l'éther ; il conseillait d'éviter tout réactif énergétique pouvant modifier la quinine.

Pour empêcher la dissolution de l'éther dans le liquide aqueux et éviter en même temps la perte d'une partie de la quinine séparée, le Docteur Matolesy sature la solution avec du chlorure de sodium ; à 100 c.c. du liquide alcalin, il ajoute 20 grammes de sel marin et agite avec 20 c.c., 2 d'éther pendant 5 minutes ; il peut facilement séparer 20 c.c. d'éther.

Yvon recueille dans un grand bocal l'urine du malade tant qu'il absorbe de la quinine et cinq jours après l'administration de la dernière dose. Il ajoute dès le début du tanin qui conserve les urines et précipite en même temps la quinine ; on décante, on mélange le précipité avec de la chaux éteinte, dessèche au B-M, et épuise dans une allonge avec du chloroforme chaud ; par l'évaporation de la solution chloroformée, on obtient un vernis qu'on dissout dans l'acide sulfurique et on fait cristalliser le sulfate de quinine.

On peut aussi précipiter la quinine par l'iodure double de bismuth et de potassium ou par le réactif iodo-mercurique (Byasson) ; dans les deux cas, on décompose le précipité humide en l'agitant avec de la soude et du chloroforme.

D'après Castellani et Chalmers, on retire la quinine en acidulant l'urine avec de l'acide sulfurique qu'on traite ensuite par l'acide picrique solide, on filtre et l'on fait digérer la solution limpide avec de la soude à 3 p.  $\frac{0}{0}$  ; on extrait finalement par le chloroforme ; on évapore la solution chloroformique et on continue comme précédemment.

*Caractères analytiques.* — En dehors des caractères analytiques communs avec les alcaloïdes en général précipitation des solutions même diluées avec le réactif iodo-ioduré, l'iodure mercurio-potassique (très employé, sensibilité 1 : 200000), l'iodure de bismuth et de potassium, l'acide phosphomolybdique, l'acide phosphotungstique, l'acide picrique etc... la quinine et ses sels présentent quelques réactions spécifiques qui permettent de les caractériser.

Avant de les décrire, disons que le réactif de Meyer, dont la sensibilité est ordinairement de 1 : 100000 peut s'élever à vingt fois plus forte, si l'on a soin d'extraire au préalable la quinine par l'éther pur de toute trace d'aldéhyde ou d'acétone ; on dissout l'alcaloïde dans une solution saturée de sulfate d'ammonium et l'on ajoute 1 p.  $\frac{0}{0}$  de réactif de Meyer (Ramsden et Lipkin).

*Réactions spécifiques.* — 1°) Une des plus notoires est la fluorescence bleuâtre très nette de certains de ses sels (sulfate en particulier). A quelques centicubes d'urine on ajoute 1 c.c d'éther, on agite ; le résidu de l'éther est additionné de 1 goutte d'acide sulfurique et 1 c.c. d'eau : belle fluorescence.

Dénigès rend ce caractère encore plus sensible en observant la fluorescence à la lumière d'un fil de magnésium en combustion ; on peut reconnaître ainsi d'après l'auteur 0,002 mmgr. de sulfate de quinine dissous dans 1000 c.c. d'eau. Pour l'urine on ajoute à 10 c.c. 10 gouttes d'ammoniaque et l'on agite avec 15 c.c. d'éther, sans émulsionner ; on filtre la solution éthérée et on la traite par l'eau aiguillée d'acide sulfurique ; on observe alors la solution acide à la lumière du magnésium en incandescence.

Selon Giemsa et Schaumann, la limite d'utilité est pour une solution au 1/200000ème.

2°) L'eau de chlore produit dans la solution d'un sel de quinine, une coloration rosée puis rouge plus foncée ; si, après le chlore on ajoute de l'eau ammoniacale, on obtient une coloration verte assez caractéristique : *Réaction de la Thalléioquine*, mais pas très sensible (1 : 7500). Si l'on neutralise le mélange par l'acide chlorhydrique, la coloration devient bleue, puis violette, puis rouge ; l'addition d'ammoniaque fait reparaitre le bleu.

On peut remplacer le chlore par le brome ; la réaction devient même plus sensible.

Selon J. Abensour, la réaction de la thalléioquine s'obtient plus facilement et plus sûrement en solution alcoolique neutre ou légèrement acide et si la matière colorante est enlevée éventuellement par le chloroforme. A cet effet, 10 c.c. de la liqueur sont traités par goutte à goutte de l'eau bromée saturée jusqu'à disparition de la fluorescence, on dilue le mélange avec volume égal d'alcool et l'on ajoute une à deux gouttes d'ammoniaque ; on agite la mixture avec du chloroforme et si la solution est verte, le colorant passe dans ce dernier véhicule. Si la quinine est à l'état de sel, on la dissout dans l'alcool, on ajoute volume égal d'eau et l'on opère comme ci-dessus.

Ramsden et Lipkin estiment que la sensibilité de cette réaction peut devenir de 1 : 40000, si l'on ajoute goutte à goutte à 10 c.c. de soluté de quinine, légèrement acidulé par l'acide chlorhydrique, de l'eau bromée saturée au  $\frac{1}{10}$  ; on arrête l'addition d'eau bromée lorsque la coloration jaune pâle produite par chaque goutte ne disparaît plus immédiatement ; à intervalle de cinq secondes on verse 2 c.c. de ce liquide dans des tubes à essai renfermant une goutte d'ammoniaque concentrée. A la fin, toutes les solutions ammoniacales sont réunies et l'on extrait le pigment vert par le chloroforme.

3°) Si à la solution de quinine, on ajoute de l'eau de chlore récente, puis du ferrocyanure de potassium : coloration rouge intense, qui passe au vert par le carbonate d'ammonium (Vogel).

4°) Les vapeurs de brome agissant sur une solution étendue de quinine, puis addition d'ammoniaque ou de borax : coloration bleu vert (Flückiger).

5°) L'addition d'eau de brome, puis d'un peu de cyanure de mercure et de carbonate de calcium, produit une coloration rouge.

6°) La quinine réduit l'acide iodique avec mise en liberté de l'iode que l'on caractérise par l'eau amidonnée.

7°) Une solution alcoolique de quinine légèrement chauffée, additionnée d'un peu de teinture d'iode jusqu'à ce que le précipité formé ne se redissolve plus, donne par le refroidissement un précipité d'iodo-quinine, sous forme de cristaux verts mordorés, peu solubles : *Réaction de l'Hérépatite*.

E. Høst Madsen qui a étudié cette réaction par le procédé d'Authenrieth, a constaté qu'elle ne s'obtenait pas toujours ; il explique cet insuccès par ce fait que dans le dit procédé, les réactifs ne s'emploient pas dans les proportions exactement nécessaires. D'après lui, le procédé de Christensens donne des résultats plus certains et plus constants. Voici comment il prépare le réactif : on dissout 1 p. d'iode dans 1 p. de solution d'iodure de potassium à 50 p. 0/0, on ajoute 0,8 p. d'acide sulfurique et 50 p. d'alcool à 70° ; on traite la solution alcoolique de quinine par quelques gouttes jusqu'à 1 c.c. de réactif ; après peu de temps, les cristaux d'hérépatite se déposent ayant la composition suivante :



Le réactif peut être préparé d'avance. Aidée par le microscope polarisant, la réaction de l'hérépatite peut être utilisée pour connaître des traces de quinine (Ramsden et Lipkin).

8°) Hirsh Sohn ajoute à 10 c.c. de la solution de quinine, une goutte d'eau oxygénée à 2 p. 0/0 et une goutte de solution de sulfate de cuivre au 1/10<sup>me</sup> ; il fait bouillir le mélange et obtient une coloration rouge fraise qui passe successivement au violet, au bleu et au vert ; l'alcool empêche la réaction, donne une coloration rouge persistante.

9°) La quinine précipite par l'acide picrolinique ; le précipité est du picrolinate de quinine ( $C^{20}H^{24}N^2O^2 \cdot 2C^{10}H^8N^4O^5$ ), lequel d'après Warren et Weiss cristallise en fines aiguilles réunies en gerbes.

10°) En chauffant légèrement la quinine avec de l'acide sulfurique en présence de persulfate de potassium, on obtient une coloration jaune canari très sensible (Vitali).

11°) Pour démontrer la présence de traces de quinine (1 mmgr. dans un litre d'eau), on fait la réaction de l'érythroquine. A dix c.c de la solution aqueuse légèrement acide de quinine, on ajoute une goutte d'eau bromée semi saturée, une goutte de solution de ferrocyanure de potassium à 10 p. % et une goutte d'ammoniaque à 10 p. %, on agite le tout avec du chloroforme, lequel prend une coloration variant du rose au rouge.

12°) Pour identifier la quinine, Dénigès délaye quelques parcelles de quinine avec 0,2 c.c. d'acide sulfurique dans une capsule en porcelaine et il ajoute immédiatement une goutte d'eau oxygénée ; une teinte jaune est caractéristique de la quinine ou des autres alcaloïdes à noyau cinchonique.

---

## [QUINIDINE]

---

Appellée récemment conquinine (Berthelot et Jungfleish), elle présente les mêmes réactions spécifiques de la quinine (fluorescence de certains sels, réactions colorées . . . .) ; c'est un isomère de la quinine ; elle est dextrogyre, tandis que la quinine est lévogyre.

M. Trapalatano a proposé une réaction colorée qui permettrait de différencier la quinine de la quinidine : à 5 c.c. d'une solution de chlorhydrate de quinine on ajoute 5 c.c. d'acide trichloracétique au 1/5<sup>me</sup>, il se produit un précipité blanc, on

filtre, on sépare le précipité, on le dessèche et on le met dans un tube à essai que l'on chauffe dans un bain de paraffine, à 95°-115° C. ; une partie du précipité se décompose en chloroforme qui se volatilise et le reste se colore en rouge clair. Avec la quinidine, le même précipité se forme, mais il reste blanc lorsqu'il est chauffé.

---

### Dosage de la quinine

1°) La quinine extraite par un des procédés ci-dessus signalés peut-être pesée directement après dessiccation. Pour plus d'exactitude, il est bon de lui faire subir une purification préalable par nouvelle précipitation et épuisement successif.

2°) On peut utiliser aussi le procédé général de Robertson, qui s'applique à beaucoup d'alkaloïdes et en particulier à ceux du quinquina. Il consiste à précipiter la quinine par un sel de zinc en présence du sulfocyanure d'ammonium ; il se forme du sulfocyanure double d'ammonium et de quinine. Une solution de quinine à 1 pour 50000 donne un trouble très net par ce réactif.

On précipite la quinine par le sulfate de zinc en présence d'un volume déterminé d'une solution titrée de sulfocyanure d'ammonium ajoutée en excès ; on filtre, et dans la liqueur limpide on dose l'excédent de sulfocyanure non combiné à la quinine.

3°) Gunnar Heikel a fait connaître un procédé de dosage volumétrique par reste, lequel consiste à précipiter la quinine par un excès de réactif de Meyer modifié et à titrer ensuite l'excès de mercure en excès, il le transforme en cyanure mercurique, moyennant le cyanure de potassium et l'excès de ce dernier est titré par une solution équivalente de nitrate d'argent.

On emploie comme réactif la solution mercurielle N/20 renfermant :

|                           |         |            |
|---------------------------|---------|------------|
| $\text{Cl}^2\text{Hg}..$  | .....   | 6,775 grm. |
| $\text{IK}.....$          | : ..... | 25,        |
| $\text{H}^2\text{O}.....$ | .....   | 1000, c.c. |

On prépare aussi une solution titrée de cyanure de potassium, de telle façon qu'elle corresponde volume à volume à une solution N/20<sup>me</sup> de nitrate d'argent (méthode cyano-argentimétrique de Dénigès).

*Pratique :* A un volume connu de la solution neutre du sel de quinine (20, 10, 5 c.c. . . . de façon à avoir environ 0,10 gr. de quinine dans la prise), on ajoute un excès de réactif mercurique (au minimum 15 c.c. de réactif en excès), on dilue à 100 c.c., on agite bien, on filtre, on prélève 80 c.c. du liquide filtré que l'on additionne de 10 c.c. d'ammoniaque à 10 % et d'un volume déterminé de la solution titrée de cyanure alcalin (maximum 10 c.c.); on ajoute ensuite, en agitant, goutte à goutte la solution argentique N/20<sup>me</sup> jusqu'à trouble persistant. Dans ces conditions, l'auteur a établi le nombre de c.c. de réactif de Meyer modifié qui réagissent sur 0,10 gr. d'alkaloïde. Pour la quinine, 1 c.c. de ce réactif correspond à 0,00514 gr. de quinine ou de quinidine.

4°) Nishi de Tokio opère plus simplement. Il extrait la quinine de l'urine alcalinisée par l'éther et précipite la base en solution étherée par une solution étherée aussi d'acide citrique, ce qui donne un citrate de quinine insoluble dans l'éther. Ce procédé aurait donné à l'auteur des résultats satisfaisants.

5°) M. Harrudiau a décrit un procédé de dosage colorimétrique par la thalléioréaction et par l'érythruréaction.

Il enlève la quinine par l'éther en présence de l'ammoniaque. Après évaporation au B-M, le résidu de l'éther est dissous dans 10 c.c. d'eau acétique à 5 %, employés en 2-3 fois. La solution acétique est mise dans un tube à essai avec 1/2 c.c. de bisulfite de sodium et 1/2 c.c. de formol, puis on ajoute de

l'eau bromée saturée jusqu'à faible coloration jaune persistant après agitation de quelques secondes. Si alors, on veut réaliser la thalléioréaction :

a) on ajoute deux gouttes de lessive des savonniers, on agite et on verse 5-6 gouttes d'ammoniaque ; on obtient alors une coloration verte qui persiste six heures environ, ce qui permet de faire un dosage colorimétrique.

Pour l'érythroréaction :

b) Au lieu de la soude, on ajoute un nombre de gouttes de solution de ferrocyanure de potassium à 2 1/2 p.  $\frac{0}{0}$  égal au nombre de gouttes de l'eau bromée, on agite et l'on verse une à deux gouttes d'ammoniaque ; la coloration rouge se manifeste et persiste une heure environ.

Dans les deux cas, on compare à une solution de quinine à titre connu.

7°) En précipitant la quinine par l'acide phosphotungstique et pesant le précipité formé (Procédé de Kerner).

8°) Par le procédé de Klein, à l'acide picrique.

9° Par le procédé volumétrique de Gordin, trouvé exact par Ramsden et Lipkin. On dissout l'alcaloïde dans un volume déterminé d'acide titré (HCl N/20<sup>me</sup>), on précipite la quinine de la solution par l'iode ioduré en quantité suffisante et l'on étend à un volume connu. On fait disparaître l'iode libre par une solution d'hyposulfite de sodium et on dose dans la liqueur claire l'acidité restante par la potasse N 20<sup>me</sup>, en présence de la phtaléine du phénol. Par différence, on a l'acide combiné à la quinine. Du poids moléculaire de l'alcaloïde et de la quantité d'acide combiné, on déduit par le calcul la proportion de quinine existante.

10°) Pour quantité importante de quinine, Ramsden et Lipkin précipitent par l'iode, régénèrent ensuite la quinine par le bisulfite de sodium, font l'extraction par l'éther et dosent l'alcaloïde par pesée.

11°) Par le procédé d'extraction modifié de G. Giemsa et H. Schaumann de Hambourg.

L'urine est rendue alcaline par la soude, puis agitée trois fois de suite avec l'éther (50 c.c. pour 200 c.c. d'urine). Les liquides éthers sont réunis, distillés et le résidu est épuisé deux fois par le chloroforme, à une douce chaleur. La solution chloroformique est filtrée, évaporée à une température inférieure à l'ébullition dans un récipient taré. Le résidu sec est séché de nouveau à 120° C., puis pesé. Ces auteurs donnent la préférence à ce procédé et en second lieu à la méthode de Klein par eux modifiée.

12°) Ramsden et Lipkin effectuent la défécation de l'urine par l'acétate de plomb et le sulfate d'ammonium en milieu acétique : on filtre et l'on ajoute de l'ammoniaque ; on extrait alors la quinine par l'éther exempt de cétones. L'extrait étheré est dissous dans une solution saturée de sulfate d'ammonium (10 c. c. pour 1 mmgr. de quinine). Le trouble produit dans cette solution par le réactif de Meyer est comparé néphélométriquement avec celui que donnent les solutions titrées de quinine.

Ce procédé est utile pour la détermination de très petites quantités de quinine dans l'urine ; il permet de doser 0,02 à 0,03 mmgr. de cet alcaloïde dans le sang.

### **Elimination de la Quinine**

La quinine introduite dans l'organisme n'est éliminée qu'en partie par les émonctoires et surtout par les reins ; une portion assez importante est fixée pour être détruite par l'activité biochimique des tissus. C'est le foie qui semble posséder au plus haut point la faculté d'opérer cette destruction (P. Gosser). Cette aptitude de l'organisme n'augmente pas d'ailleurs par l'usage continu de la quinine (Schmitz 1910). L'alcaloïde retenu par les tissus peut être démontré à l'état de faibles traces dans les organes chez les patients auxquels on a administré de la quinine, alors que l'urine en est complètement dépourvue (G. Giemsa 1908).

Les choses se passent comme si la quinine absorbée était d'abord fixée par les tissus, puis une partie livrée à l'élimination et le reste soumis à l'activité destructive interorganique.

*Historique.* — Piorry et Lavallée isolèrent pour la première fois en 1836 la quinine de l'urine d'un malade à qui l'on administrait cet alcaloïde. Deux ans plus tard, Quevenne retira ce dernier par le tannin et Legrip en 1847 put recueillir 0,50 gr. de quinine de six litres d'urine d'un patient qui absorbait durant un mois 0,50 gr. à 1,50 gr. par jour.

Depuis lors, les recherches à ce sujet se succéderent en grand nombre, et nous n'en retiendrons ici que celles qui présentent quelque intérêt spécial.

*Nature de la quinine éliminée.* — Mais, si les auteurs sont d'accord sur l'élimination partielle de la quinine par l'urine, ils sont loin de s'entendre sur la nature de la quinine éliminée. Les uns admettent qu'elle subit une modification dans l'organisme et passe à l'état de *dihydroxyquinine* (Kerner, Castellani et Chalmers, etc.,) ou bien à l'état d'un corps isomérique la *quinidine* (Guyochin, Manquat etc.,), pour d'autres, c'est l'opinion qui prévaut actuellement, la quinine s'élimine inaltérée par l'émonctoire rénal (Personne, Yvon, Schmitz...).

*Début.* — Quoiqu'il en soit, la quinine apparaît rapidement dans les urines; pour Garofalo (in Grall et Clarac) l'élimination débute après 30'-35'-50', si l'alcaloïde a été absorbé par voie gastrique; 12'-20' par voie rectale; 12'-14'-20', par voie sous cutanée et enfin 10'-12'-13' par entéroclyse.

Suivant J. Brault qui a étudié l'élimination du chlorhydrate de quinine, l'apparition de l'alcaloïde dans l'urine se présente comme suit:

a) à dose massive de 1 gr. à 1,50 gr. en une fois: début après 30' à 45' ;

b) à dose demi-fractionnée 1 à 1,50 gr. par 0,25 gr. à une demi-heure d'intervalle, même début de (a) ;

c) à dose fractionnée 1 à 1,50 gr. par 0,25 gr. à deux heures et demie d'intervalle, élimination plus longue et après 36 heures la quantité éliminée est encore assez élevée.

Pour Manquat, elle débute à partir de 30 minutes à deux heures.

*Acme.* — La période d'acmé est différemment décrite par les auteurs. Suivant Manquat, l'élimination s'accroît et atteint un maximum pendant une à trois heures ; puis diminue progressivement pour disparaître entre la sixième et la dix-septième heure ; le maximum est compris entre la sixième et la septième heure. J. Brault admet que l'acmé est atteint à partir de 3 1/2 heures jusqu'à la cinquième heure ; Klein, entre la troisième et la sixième ; Kerner, les six premières heures ; Garofalo, entre la première demi-heure et la quatrième heure.

*Durée.* — La durée de l'élimination varie de même dans des limites assez larges, suivant les auteurs ; elle dépend d'ailleurs en partie des doses ingérées. Ainsi à dose faible de 0,15 gr. à 0,20 gr., elle est peu appréciable et souvent nulle ; à 0,50 gr., elle peut persister 10 à 12 heures ; à la dose de 1 gr., elle peut dépasser 12, 15 et même 18 heures. Si les doses sont élevées, l'élimination est presque complète après 12 heures, mais l'urine renferme encore des traces pendant un temps variant de quelques heures à 2, 3 et même 5 jour. Chez des malades ayant pris plusieurs grammes par jour, pendant plusieurs jours, Briquet a trouvé que la quinine cesse de se manifester 60 heures après la cessation de l'usage chez la moitié des patients et 80 heures chez l'autre moitié (Manquat). J. Brault (1910) estime que l'élimination est presque complète après 24 à 36 heures et pour Grall et Clarac après 4 jours.

Chez un individu normal, d'après les recherches de R. Porak, la quinine s'élimine en trois stades : un stade initial et un stade terminal d'élimination par traces, encadrant une phase de courte durée d'élimination massive (en général de la quatrième à la dixième heure après l'absorption). Au cours du traitement quinique continu, l'élimination de la quinine par les urines se répète tous les jours de la même façon chez un individu normal.

J. Baur et Réveillet ont étudié l'élimination de la quinine injectée sous la peau à la dose d'un gramme et recherchée par le réactif picrique ; ils ont constaté que cet alcaloïde commence

à s'éliminer après une demi-heure. La courbe d'élimination monte très vite, atteint son acmé dans un intervalle de 2 à 5 heures, puis descend après un temps allant de 23 à 44 heures. Après une injection de deux grammes, l'élimination peut durer jusqu'à 48 heures. On retrouve dans les urines le dixième de la quinine injectée.

Les contradictions des divers observateurs quant à la proportion de quinine éliminée par les urines sont encore plus frappantes. Tandis que quelques auteurs prétendent que la majeure partie de la quinine introduite dans l'organisme s'élimine par les urines (Manquat, Ogier, etc. . . .), d'autres plus nombreux, admettent que c'est, au contraire, la portion la plus petite qui apparaît dans l'urine.

Parmi ces derniers eux-mêmes, cette proportion varie dans de larges limites, suivants différents expérimentateurs. On a bien invoqué, pour expliquer ces différences notoires, le degré de solubilité des sels de quinine employés, la dose ingérée, les modes variés d'administration ; les plus récentes recherches ne semblent pas affirmer les précédentes assertions.

En faisant absorber 0,50 gr. de quinine par la bouche, Nishi a retiré après 72 heures 34.45 p.  $\frac{0}{100}$  de la quinine dont 25.5  $\frac{0}{100}$  avait été déjà éliminé pendant la première journée. D'après Mariani, l'organisme fixe et détruit 33  $\frac{0}{100}$  de la quinine ingérée sous forme de préparations solubles et 68 p.  $\frac{0}{100}$  sous forme de sels peu solubles.

Schmitz a expérimenté le chlorhydrate de quinine pris par voie stomacale ; après 48 heures, il en passe de 28 à 30  $\frac{0}{100}$  ; si l'administration continue, l'élimination journalière varie de 19 à 35  $\frac{0}{100}$  (moyenne 27  $\frac{0}{100}$ ) ; par voie sous-cutanée, il s'élimine par l'urine une quantité inférieure, 16  $\frac{0}{100}$  en moyenne.

P. Grosser reprenant les expériences de Kerner et de Schmitz, a trouvé que la proportion de quinine qui passe dans les urines varie de 8 à 46  $\frac{0}{100}$  qu'elle soit absorbée par voie gastrique ou hypodermique ; pour lui, ces oscillations tiennent au degré de solubilité des sels de quinine ; la plénitude de l'estomac n'a aucune influence sur l'absorption. En outre, il n'a pas observé, pour les petites doses aussi, des différences essen-

tielles, que l'administration de cet alcaloïde se fasse par ingestion ou par injection sous-cutanée.

F. Arnauld, à la suite de nombreuses expériences par lui effectuées, conclut que la quantité proportionnelle de quinine éliminée est d'autant plus forte que la dose est plus élevée et plus massive ; avec un gramme, la moitié est rapidement éliminée ; avec 0,30 gr., le tiers seulement passe par l'urine.

Les recherches de Grall et Clarac ne s'accordent pas entièrement avec les résultats précédemment énoncés. Voici en effet, la moyenne de l'élimination rénale des différents sels de quinine pris par voie gastrique, sous-cutanée ou intraveineuse :

|                                             |      |                 |     |         | quantité<br>moyenne |
|---------------------------------------------|------|-----------------|-----|---------|---------------------|
| Quinine éliminée pendant le 1 <sup>er</sup> | jour | 12- 35          | 0/0 | 18,7    | 0/0                 |
| »                                           | »    | 2 <sup>me</sup> | »   | 4- 10   | » 6,3 »             |
| »                                           | »    | 3 <sup>me</sup> | »   | 0,6- 2  | » 1,3 »             |
| »                                           | »    | 4 <sup>me</sup> | »   | 0,6-0,8 | » 0,7 »             |
|                                             |      |                 |     |         | 27 p. 0/0           |

d'où élimination complète en quatre jours, avec une moyenne de 27 0/0, les deux tiers environ de la quinine étant retenus et détruits par l'activité biochimique interne.

Ainsi donc, d'après ces mêmes auteurs, la quantité totale éliminée par les reins ne varie guère, quelle que soit la voie d'introduction de la quinine et quel que soit le degré de solubilité du sel employé.

On voit que ces conclusions diffèrent notablement des résultats signalés par les autres observateurs, qui attribuent une influence prépondérante soit à la solubilité de la préparation quinique ou bien au mode d'administration de l'alcaloïde.

A ces divergences de vue relevées par les cliniciens, il faut ajouter aussi les variations naturelles de l'élimination apportées par différents facteurs dépendant soit de l'individu lui-même ou de causes actuelles.

C'est ainsi que les antécédents malariques, les tares anciennes, l'état fonctionnel en particulier du foie et du rein, modifient dans une large mesure l'aptitude des tissus à fixer et détruire la quinine, produisant une perturbation parallèle dans l'évacuation proportionnelle de cet alcaloïde.

Chez les fébricitants, l'absorption et l'élimination sont retardées de deux à trois heures (Manasséin). Selon F. Arnauld, l'acmé est atteint à la 8<sup>me</sup> ou 9<sup>me</sup> heure au lieu de la 6<sup>me</sup> et se maintient souvent jusqu'à la 10<sup>me</sup> ou la 11<sup>me</sup> heure ; l'élimination est plus rapide et plus active chez les sujets en traitement, fébricitants ou apyrétiques, qui prennent de la quinine depuis plusieurs jours ; enfin d'après ce même auteur, le fractionnement ralentit l'élimination.

Durant les attaques d'hémoglobinurie (Le Moal), l'élimination de la quinine, faible au début de l'accès, augmente rapidement dès que les urines s'éclaircissent.

En employant des procédés perfectionnés, Giemsa et Schau-mann ont étudié l'absorption et l'élimination de la quinine chez les *malades* et non chez les individus sains, comme la plupart de leurs devanciers.

Voici en résumé les conclusions de leur intéressante monographie :

« L'élimination de la quinine se fait par l'urine sous sa  
« forme originelle, jamais sous forme de dérivé de la quinine  
« (les controverses seraient dues à l'emploi de réactifs trop  
« violents qui ont transformé la quinine au cours de différentes  
« manipulations).

« Elle s'élimine assez vite par l'urine ; dans les premières  
« vingt-quatre heures, en moyenne 25.4 pour 0/0 ; le deuxième  
« jour, beaucoup moins et le troisième jour des traces seulement.  
« La plus grande partie ( $\frac{2}{3}$  à  $\frac{3}{4}$ ) se détruit dans l'organisme, le  
« reste s'élimine donc uniquement par l'urine.

« Les méthodes employées n'ont pas permis de déterminer  
« sous quelle forme la quinine s'élimine par l'urine, mais il ne  
« paraît pas douteux qu'elle y passe sans modification et que  
« les différences entre la quantité éliminée s'explique par la  
« destruction complète dans l'organisme et non dans la décom-  
« position en produits dérivés. Cette décomposition dans  
« l'organisme est d'ailleurs ralentie si l'on donne des doses  
« répétées.

« L'élimination est supérieure pour des doses fractionnées  
« (27,8 p. 0/0) que la même dose prise en une fois (23,8 p. 0/0).

« L'élimination après ingestion sous une forme appropriée  
« d'un sel insoluble de quinine, se fait dans les mêmes propor-  
« tions que s'il s'agissait d'un sel soluble.

« La destruction de la quinine dans l'organisme est plus  
« intense par injections hypodermiques qu'après ingestion par  
« la bouche.

« Au cours de la bilieuse hémoglobinurique, l'élimination  
« de la quinine se fait ordinairement en plus ou moins grande  
« quantité que chez les non hémoglobinuriques et dure plus  
« longtemps ; elle n'est pas influencée par la présence ou  
« l'absence de l'hémoglobine (contrairement à un cas signalé  
« par Marchoux). L'augmentation relative à la normale de la  
« quantité de quinine éliminée chez les non hémoglobinuriques  
« indiquerait qu'au cours de cette manifestation morbide,  
« l'organisme n'est plus en état de décomposer la molécule  
« de quinine, comme il le fait d'ordinaire ».

L'association du fer, de l'arsenic, etc. à la quinine, ne  
semble pas influencer d'une façon appréciable l'élimination  
rénale de cet alcaloïde.

La multiplicité et la complexité des facteurs qui intervien-  
nent dans l'absorption, la destruction et l'élimination partielle  
subséquente de la quinine introduite dans l'organisme par dif-  
férentes voies expliquent largement les résultats souvent dia-  
métralement opposés consignés par les auteurs.

En dehors de ces raisons physio-pathologiques il faut tenir  
compte aussi de l'influence due aux procédés de recherches  
suivis par les expérimentateurs et les perfectionnements de la  
technique générale accomplis ces dernières années, lesquels  
ont certainement modifié d'une façon notoire les résultats anté-  
rieurement trouvés.

---

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE.

---

- ABENSOUR. — *Journ. Pharm. et Chim.*, (6), t. XXVI, page 25.
- APERY. — Sur l'élimination urinaire des sels de quinine,  
*Gaz. Med. d'Orient.*, Constantinople, 1908.
- ARNAULD. — Elimination de la quinine.  
*Nouv. Remèdes*, 1905, p. 313.
- BAUR J.  
& REVEILLET. — Note sur la recherche quantitative de la quinine dans les urines.  
*Bull. Soc. Med. Hop.*, 1<sup>er</sup> Février, 1918.
- BRAULT J. — Elimination de la quinine chez les paludéens.  
*Malaria*, t. II, 1910, Leipzig.
- BRUGNATELLI E. — Contributo sperimentale allo studio dell'azione della chinina sui reni degli animali sani.  
*Malaria*, t. I, Roma, 1910.
- BYASSON. — Etude sur l'élimination par les urines des quatre alcaloïdes principaux du quinquina ingérés à l'état de sulfate basique.  
*Bull. et Mem. Soc. Thérap.*, t. VI, Paris, 1879-80.
- CHRISTOMANOS. — Machweis von chinin en harn durch pikreinsaure.  
*Klin. Wochenschr.*, N° 44, 1898.
- DENIGES. — *Journ. Pharm. Chim.*, t. XVII, (6), page 505-508.  
» *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, Juin, 1909.
- GIEMSA G. — *Ch. C.*, 1908, t. II, Juin, 1909.

GIEMSA G.

& SCHAUMANN. — Pharmakologische und chemisch-physiologische studien über chinin.

*Arch. f. Sch. u. Tropenhyg.*, t. XI, appendice 3, 1907, Hambourg.

GORDIN M. — *Berichte d. Deutsch. Chem. Ges.*, 1899.

GROSSER PAUL. — *Biochem. Zeitschr.*, t. VIII, p. 98.

GUYOCHIN. — Absorption, action physiologique et thérapeutique, élimination et transformation de la quinine dans l'économie.

Thèse Paris, 1872.

HEIKEL GUNNAR. — *Chem. Zeit.*, t. XXXII, 1908.

HEREPATH W. B. — On the discovery of quinine and quinidine in the urine of the patients under medical treatment with salts of these mixed alkaloids, London, 1853.

HIRSCH SOHN. — *Pharm. Centralh.*, Juillet, 1902.

JONGE K. — Chininhepalingen en de urine van malaria-lojders *Geneeskundig tijdschrift voor nederlandsch India Batavia*, 1906, p. 197.

LEGRIP V. — Sur la présence du sulfate de quinine dans l'urine des personnes qui ont fait usage de ce sel

*Journ. Chim. Med, Paris*, 1847, p. 570-573.

LE MOAL. — Considérations étiologiques sur l'hémoglobi-nurie des paludéens.

*Ann. Hyg. Colon.*, 1907, p. 258-280.

MADSEN, HÖST E. — *Ber.*, 1906, t. XVI, p. 442.

MANQUAT A. — Elimination des sels de quinine à doses thérapeutiques.

*C. R. Soc. Biol.*, p. 941-943.

- MARIANI. — Sull'assorbimento e sull'eliminazione della chinina e suoi sali.  
*Atti Soc. per Stud. di Malaria*, Vol. IV & V, 1904.
- MATOLESY D<sup>r</sup> — *Nouv. Remèdes*, 1905, p. 204
- NARDELLI. — Sulla eliminazione della chinina per le urine in rapporto alle dosi diversi negli individui sani e malati.
- NISHI D<sup>r</sup> (Tokio). — Sur un nouveau procédé de dosage de la quinine et sur l'élimination de cet alcaloïde par les urines.  
*Arch. Experim. Pathol. Pharmak.*, 1909, p. 312.
- PEPIDI-CHIOTI. — Sull'assorbimento ed eliminazione della chinina.  
1876, *Morgagni*, p. 327.
- PERSONNE. — Recherches sur la quinine éliminée par les urines.  
*Bull. Acad. Med.*, Paris, 1878, p. 890-93.
- PORAK R. — Sur l'élimination de la quinine par les urines.  
*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXI, 9 Février, 1918.
- QUEVENNE. — De la présence de la quinine dans l'urine des individus auxquels elle a été administrée à haute dose.  
*L'Expérience*, 5 Juillet 1838, N° 49, page 97.
- RAMSDEN W.  
LIPKIN J. — Detection and estimation of quinine in blood and in urine.  
*Ann. of Trop. Med. and Parasit.*, t. XI, May, 1918.
- RENZI DE  
& BOFFITTO. — Dell'eliminazioni del solfato di chinino colle urine.  
*Salute*, t. II, Genova, 1876

ROBERTSON

M. P. W. — *The Analyst*, 1905, p. 22.

SCHWITZ

RICHARD. — Ueber die auscheidung des chinini in  
Meuschlichen harn.

*Arch. Exper. Patholog. u. Pharmak.*, t.  
LVI, 1907.

SHAH. C.

— Urine increased by large doses of quinine.  
*Ind. Med. Gaz.*, t. XXVII, Calcutta, 1892.

TRAPALATANO M.

— *Bull. Pharm. & Chim. de Roumanie*, Oct.,  
1905.

WARREN

& WEISS. — *Journ. of Biol. Chem.*, t. III, p. 327.

---

## CHAPITRE IV

# EMETINE

---

### Recherche qualitative

La recherche de l'émétine peut se faire directement dans l'urine comme pour les autres alcaloïdes : toutefois, le procédé est loin d'être sûr, car les urines normales et surtout pathologiques contiennent des composés azotés qui se rapprochent des alcaloïdes et qui précipitent par les principaux réactifs généraux de ces derniers (leucomaïnes, etc....). Aussi, est-il indiqué d'en extraire au préalable l'alcaloïde, de le purifier ensuite, autant que possible (car il ne faut pas oublier que la série des purifications nécessaires entraîne souvent une bonne partie de l'alcaloïde) avant de le soumettre aux réactions générales et spéciales.

Le nombre des réactifs généraux des alcaloïdes étant assez considérable, il convient de se limiter à deux ou trois des plus sensibles, tels que le réactif de Bouchardat, l'iodomercurate potassique, l'acide picrique en solution concentrée, etc...

### Extraction

Comme pour les alcaloïdes en général, on alcalinise légèrement l'urine et on l'épuise par un solvant neutre approprié.

Pour l'émétine, on peut alcaliniser par l'hydrate de calcium ou plus commodément par l'ammoniaque aqueuse. L'éther et le chloroforme sont les meilleurs dissolvants.

L'urine ainsi traitée, donne avec ces solvants une émulsion assez stable qu'il est difficile de faire disparaître. Pour éviter cet inconvénient, le Docteur Million préconise la défécation préalable de l'urine par l'acétate de plomb. Voici d'ailleurs en détail le procédé qu'il propose dans sa thèse de Doctorat en Médecine et qui est recommandé par M. François.

On traite 500 c.c. d'urine environ par 50 c.c. d'une solution d'acétate de plomb à 20 % on filtre, on précipite l'excès de plomb par le sulfate de sodium ajouté au liquide filtré dans la proportion de 5 grammes par 100 c.c. d'urine.

Epuiser ensuite dans une ampoule à décantation ce liquide par un mélange à p.é. d'éther et de chloroforme (80 c.c. du mélange pour 500 c.c. d'urine) ; ajouter assez de solution d'ammoniaque pour alcaliniser (30 gouttes environ), agiter le mélange quinze minutes et laisser reposer trois heures. La mixture éthéro-chloroformée est rassemblée dans une seconde ampoule et agitée avec 50 c.c. de solution d'acide chlorhydrique à 5 % pendant quinze minutes, puis abandonnée 3 heures au repos. Le chloroforme est rejeté et remplacé par un mélange neuf de 20 c.c. d'éther et de 20 c.c. de chloroforme, on alcalinise par 10 gouttes d'ammoniaque on agite quinze minutes, l'alcaloïde passe dans le chloroforme. Après repos suffisant on filtre le chloroforme-éther sur un filtre sec, on le recueille dans un petit cristalliseur qu'on soumet à l'évaporation lente sous un dessiccateur à acide sulfurique, on achève la dessiccation au B-M. à une douce chaleur.

L'alcaloïde reste sous forme d'un enduit susceptible d'être pesé. On redissout dans 6 c.c. d'eau distillée, additionnée de 10 gouttes d'acide chlorhydrique à 5 % en chauffant 5 minutes au B-M. On divise la solution en plusieurs portions correspondant au nombre d'essais auxquels elle est destinée.

Cette méthode a donné au Docteur Million d'excellents résultats ; d'après lui, elle permet de retirer toute l'émétine ajoutée à l'urine.

L'extraction peut se faire aussi en alcalinisant l'urine, préalablement déféquée par l'acétate de plomb, par l'hydrate de calcium et utilisant comme solvant l'éther (Lefort et Wurtz) ou le chloroforme (Peroni).

On peut de même purifier l'alcaloïde en précipitant sa dissolution étherée par une solution étherée aussi d'acide oxalique; l'oxalate d'émétine est ensuite décomposé et l'émétine enlevée par l'éther ou le chloroforme.

### Caractères Analytiques

L'émétine se présente sous la forme d'un précipité blanc amorphe, fondant à 74° C., soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le chloroforme, la benzine à chaud, peu soluble dans le pétrole, insoluble dans l'eau. Son pouvoir rotatoire est de  $(\alpha_D)^{15} = -22^\circ$  (C=2 dans l'alcool absolu) (O. Hesse).

Elle renferme 4  $\text{OCH}^3$  et un noyau benzénique diméthylloxylé et probablement son dérivé le diméthoxyisoquinoléine (comme la papavérine) (A. Windaus et L. Hermanns).

L'émétine répond aux principaux réactifs usuels des alcaloïdes (voir pour les détails le tableau de O. Keller); ses réactions spécifiques sont assez nombreuses mais loin d'être toutes suffisamment caractéristiques. Il ne faut pas d'ailleurs perdre de vue que l'émétine du commerce n'est pas toujours pure (mélangée à la céphéline, psychotrine) et les réactions qu'elle présente varient avec son degré de pureté (Podwysotszky, Ogier...), ceci explique les réactions contradictoires que l'on relève dans certains traités de toxicologie.

Les réactions typiques les plus recommandables sont les suivantes :

1°) *Réaction de Peroni.* — On agit sur l'alcaloïde desséché. On prépare une solution sulfurique de permanganate de potassium en broyant 5 ctgr. environ de ce dernier avec cinq gouttes d'acide sulfurique pur et concentré. On fait tomber sur l'enduit alcaloïdique 2 gouttes du mélange et l'on agite avec une petite baguette en verre; on obtient une belle coloration violette, sensible au 110.000<sup>me</sup>.

2°) *Réaction de Lewin.* — On fait couler sur le résidu alcaloïdique 5 ctgr. environ de molybdate d'ammonium et quatre gouttes d'acide sulfurique concentré on agite: coloration verte (Hesse) suivie d'une coloration bleu indigo (Lewin).

3°) *Réaction de J. Peset et R. Buendia.* — Au résidu on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique concentré contenant 1 % d'acide titanique, il se produit une coloration rosée ou rouge.

Pour les autres réactions colorées de l'émétine, consulter la monographie de B. Peroni.

### Dosage

Il peut se faire par *pesée* directe de l'enduit obtenu par un des procédés d'extraction détaillés plus haut.

*Volumétriquement*, en agitant, pendant un temps suffisant, la solution chloroformée de l'émétine, obtenue par l'épuisement méthodique de l'urine et purification subséquente de l'alcaloïde, avec un volume déterminé d'acide chlorhydrique déci-normal ou de titre connu. L'excès d'acide est titré par la soude déci-normale et la différence correspond à l'acide fixé par l'émétine.

### Élimination

Ch. Mattei et E. Robin ont récemment étudié l'élimination de l'émétine chez l'homme. Voici les conclusions de leur recherche :

« L'apparition de l'émétine dans l'urine se fait généralement  
« 20" et quelquefois 40' à 50' après la première injection  
« de 0,04 gr. Pendant la cure, l'élimination est assez réguliè-  
« rement croissante à mesure que les injections se succèdent.  
« Après la cure, l'élimination se fait par à-coups ; des périodes  
« de décharge assez considérables pendant un à quatre jours  
« alternent avec des périodes d'élimination très faible ou nulle ».

Selon le Docteur Million, l'émétine passe dans l'urine sans modification ; il ne lui paraît pas probable qu'une partie de l'alcaloïde s'élimine sous une forme modifiée, sulfoconjuguée par exemple. Cette dernière assertion mérite d'être confirmée par de nouvelles recherches, vu l'existence d'un noyau benzénique diméthylloxylé dans la constitution de l'émétine.

L'élimination complète de l'émétine n'est pas atteinte avant 40 à 60 jours (Dopter) et s'effectue suivant un type discontinu (Noc).

## BIBLIOGRAPHIE SPÉCIALE

---

CARR F. H.

& PYMAN. — Les alcaloïdes de l'ipécacuahna.  
*Chem. Soc.*, t. 105, p. 1591-1638, 1914.

CARRÉ P. — Les produits pharmaceutiques industriels,  
vol. II, 1909.

FRANÇOIS M. — Recherches de l'émétine dans l'urine.  
*Journ. Pharm. & Chim.*, N° 7, Octobre,  
1917.

HESSE O. — Contribution à l'étude des alcaloïdes de la  
racine d'ipéca.  
*Ann. Chem.*, t. 405, p. 1 57, 1914.

KELLER O. — Recherches sur les alcaloïdes de la racine  
d'Uragoga Ipécacuahna.  
*Arch. d. Pharm.* t. 249, p. 512-524, 1911.

MILLION DR. — Sur l'emploi du chlorhydrate d'émétine dans  
les affections aiguës du poumon chez l'en-  
fant. — Elimination urinaire et toxicité —  
Thèse Doctorat Médecine, Paris, 1918.

PERONI B. — *Boll. Chim. Farm*, t. XLV, p. 273, 1907.

PESET J.

& R. BUENDIA. — *Ann. Falsific.*, N° 94-95, p. 319, 1916 (*Anales  
Soc. Espanola di fisica y quimica*, 1916).

WINDAUS A.

& HERMANN S. L. — Recherche sur l'émétine. *D. Ch. G.*, t. 47, p.  
1470-1472, 5, 1914.

WURTZ. — Dictionnaire de Chimie, Supplément II, p.  
460.

---

## BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

---

ALBUTT

& ROLLESTON. — System of Medecine, 1907.

BARTHE L. — Toxicologie Chimique, Paris, 1918.

BERTHELOT

& JUNGFLEISH. — Traité de chimie organique, 1898.

BIRD GOLDING. — De l'urine et des dépôts urinaires, Paris, 1861.

BLUMENTHAL F. — Handbuch der speciellers Pathologie des Harns. — Berlin, 1913.

BROUARDEL

& GILBERT. — Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique, Paris, 1906.

CARNOT A. — Traité d'Analyse des substances minérales.

CASTELLANI

& CHALMERS. — Manual of tropical Medecine. 2<sup>d</sup> Edition, London, 1913.

CORRE. — Traité clinique des maladies des pays chauds, Paris, 1887.

DAULIÉ D. J. — Cinq années d'observations médicales dans les Etablissements Français de Madagascar (côte Ouest), Thèse Paris, 1857.

DE BRUN. — Maladies des pays chauds.

DENIGES. — Chimie Analytique, 4<sup>me</sup> Edition, 1913.

DRAGENDORFF. — Toxicologie.

DUTROULAU. — Traité des maladies des Européens dans les Pays chauds. Paris, 1868.

FISCHER. — Tropische Krankheiten, Basel, 1913.

GAUTRELET E. — Urines, dépôts, sédiments. — Application de l'analyse urologique à la sémiologie médicale, Paris, 1889.

- GÉRARD E. — Traité des urines.
- GRALL & CLARAC. — Traité pratique de Pathologie exotique, Paris, 1912.
- GUILLON A. — Manuel de Thérapeutique clinique des maladies tropicales. Paris, 1909.
- GUIART  
& GRIMBERT. — Précis de Diagnostic chimique, microscopique et parasitologique, Paris, 1911.
- GUARESCHI I. — Enciclopedia di Chimica, Suppl., Anni 1901, 1906 et 1910.  
» Nuova Enciclopedia di Chimica, 1906.
- HARLEY G. — De l'urine et de ses altérations pathologiques, Paris, 1875.
- HASSALL A. E. — The urine in health and disease, London, 1873.
- JEANSELME  
& RIST. — Précis de Pathologie exotique, Paris, 1909.
- KELSH A.  
& KIENER P. L. — Traité des maladies des pays chauds, Paris, 1889.
- LABADIE-  
LAGRAVE F. — Urologie clinique et maladies des reins, Paris, 1888.
- LAVERAN  
ET MESNIL. — Paludisme et Trypanosomiase.
- LE DANTEC A. — Précis de Pathologie exotique, Paris, 1911.
- LEGRAIN E. — Traité clinique des fièvres des pays chauds, Paris, 1913.
- LEWIN. — Traité de toxicologie, trad. Pouchet, 1903.
- MAHÉ P. — Programme pour l'étude des maladies exotiques, Paris, 1879.
- MANQUAT. — Traité de Thérapeutique et de Pharmacologie.
- MANSON,  
PATRICK SIR. — Tropical diseases, London, 1917.

MATHIS

ET LÉGER. — Recherches de Parasitologie et de Pathologie au Tonkin, Paris, 1911.

MENSE VON. — Handbuch der tropen krankheiten, Leipzig, 1906

NIELLY M. — Eléments de Pathologie exotique, Paris, 1881.

OGIER J. — Traité de Chimie toxicologique, Paris, 1899.

RICHET C. — Dictionnaire de Physiologie.

ROGERS. — Fevers in the Tropics, 2nd Ed., London, 1910.

RUGE R.

& ZUR WERTH. — Tropenkrankheiten und Tropenhygiene, Leipzig, 1912.

SALANOUÉ-IPIN. — Précis de Pathologie tropicale, Paris, 1910.

SANDWITH. — Medical diseases of Egypt, 1907.

SCHEUBE B. — Die krankheiten der warmen lander, 4<sup>me</sup> Ed.; Iena, 1911.

VIEILLARD C. — Séméiologie urinaire.

VITALI D. — Manuale di Chimica tossicologica, 1893.

WURTZ

& THIROUX. — Diagnostic et Sémiologie des maladies tropicales, Paris, 1905.

YVON P.

(et MICHEL). — Manuel d'analyse des urines et de séméiologie urinaire, Paris, 1909.

---



# TABLE DES MATIÈRES

|              | PAGES |
|--------------|-------|
| Préface..... | 1     |

## PREMIÈRE PARTIE

### UROLOGIE PATHOLOGIQUE

#### CHAPITRE I. — Fièvres:

##### § I. — *Fièvres de nature bactérienne :*

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Peste.....                         | 1 |
| Fièvre de Malte (Mélicoccose)..... | 3 |

##### § II. — *Fièvres de nature parasitaire :*

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| Paludisme (Malaria).....                       | 5  |
| Fièvre ictéro-hémorragique (Spirochétose)..... | 27 |
| » récurrente.....                              | 42 |
| Trypanosomiase humaine.....                    | 45 |
| Leishmanoses.....                              | 47 |

##### § III — *Fièvres de nature indéterminée:*

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| Typhus exanthématique.....                       | 48 |
| Fièvre jaune.....                                | 51 |
| » hémoglobinurique.....                          | 57 |
| » dengue.....                                    | 65 |
| » à taches (Fièvre des Montagnes rocheuses)..... | 67 |
| » à vomissements noirs.....                      | 67 |
| » des Rivières Japonaises.....                   | 67 |
| » climatiques.....                               | 68 |
| » Siriasse (Insolation).....                     | 68 |

#### CHAPITRE II. — Maladies abdominales et viscérales:

##### § I. — *De nature bactérienne :*

|              |    |
|--------------|----|
| Choléra..... | 69 |
|--------------|----|

##### § II. — *De nature parasitaire :*

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| Dysentérie amibienne.....           | 73  |
| Abscès du Foie tropical.....        | 73  |
| Schistosomiasis (Bilharzioses)..... | 87  |
| Ankylostomiase.....                 | 101 |

##### § III.— *De nature inconnue :*

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| Diarrhées chroniques..... | 102 |
|---------------------------|-----|

#### CHAPITRE III.— Maladies à parasites animaux :

##### § I. — *Du système circulatoire et lymphatique :*

|                |     |
|----------------|-----|
| Filariose..... | 103 |
|----------------|-----|

|                                                            | PAGES |
|------------------------------------------------------------|-------|
| CHAPITRE IV. — Maladies Générales de nature indéterminée : |       |
| Béribéri.....                                              | 115   |
| Pellagre.....                                              | 116   |
| CHAPITRE V. — Maladies granulomateuses :                   |       |
| Lèpre.....                                                 | 117   |
| Verruga du Pérou. ....                                     | 119   |
| CHAPITRE VI. — Maladies générales de la Nutrition.....     | 120   |

## DEUXIÈME PARTIE

### RECHERCHE ET ÉLIMINATION DES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES MALADIES TROPICALES

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| CHAPITRE I. — Arsénic.....    | 122 |
| CHAPITRE II. — Antimoine..... | 153 |
| CHAPITRE III. — Quinine... .. | 157 |
| CHAPITRE IV. — Emétine.....   | 176 |
| Bibliographie Générale....    | 181 |
| Table des Matières.....       | 184 |

Vu, bon à imprimer :

*Le Président de la Thèse,*  
L. GRIMBERT.

Vu :

*Le Directeur de l'Ecole,*  
H. GAUTIER.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,*  
I. POINCARÉ.



